UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950-1951 — N° 126

Etude d'un syndrome de dénutrition de l'enfant noir

Le Kwashiorkor

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 23 juillet 1951

PAR

Henri SALAUN

Elève de l'Ecole de Santé Navale
Diplômé de Médecine Aéronautique
Diplômé de Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports

Né le 30 Janvier 1927, à Brest (Finistère)

Examinateurs de la Thèse

MM. AUBERTIN, Professeur ... *Président*
DE GRAILLY, Professeur .. } *Juges*
FONTAN, Professeur ..... } *Juges*
VERGER, Agrégé ..... } *Juges*

ÉTAMPES
IMPRIMERIE LA SEMEUSE
2 à 10, rue, des Belles-Croix
1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0018

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950-1951 — N° 126

Etude d'un syndrome de dénutrition de l'enfant noir

Le Kwashiorkor

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 23 juillet 1951

PAR

Henri SALAUN

Elève de l'Ecole de Santé Navale
Diplômé de Médecine Aéronautique
Diplômé de Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports

Né le 30 Janvier 1927, à Brest (Finistère)

Examinateurs de la Thèse

MM. AUBERTIN, Professeur ... *Président*
DE GRAILLY, Professeur ..
FONTAN, Professeur ..... *Juges*
VERGER, Agrégé .....

ÉTAMPES
IMPRIMERIE LA SEMEUSE
2 à 10, rue, des Belles-Croix
1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN HONORAIRE : M. DUPÉRIÉ.
DOYEN : M. PORTMANN. — ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologue	MAGENDIE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.

	MM.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	N.....
Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	BROUSTET

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : M. MESNARD

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

MAITRE DE CONFÉRENCES :

Physique pharmaceutique ..... M. BLANQUET.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
id.	LENG-LÉVY.
Chirurgie générale	POUYANNE.
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
Obstétrique	MAHON.
id.	CHASTRUSSE.

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	MAYER.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.
Urologie	LANCE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.
Accouchements	MAHON.I
Puériculture	PÉRY.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
id.	COUSTOU.
Anatomie	RIGAUD.I
Chimie générale et analytique	BABIN.
Cryptogamie	LAUBIE.

	MM.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique	NEUZIL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
id.	VILLAR.
Zoologie pharmaceutique	BAILLANGER.
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON FRERE JACQUES

Mort pour la France en Indochine.

A MON PERE ET A MA MERE

A MES FRERE ET SŒURS

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE MEDECIN-GENERAL
DE 2e CLASSE GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF
DE PREMIERE CLASSE SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales

A NOS PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

AU MEDECIN LIEUTENANT-COLONEL P. GALLAIS

Lauréat de l'Académie de Médecine
Professeur agrégé à l'Ecole d'Application
du Service de Santé des Troupes Coloniales
Chef du Service de Neuro-Psychiatrie
à l'Hôpital Militaire Michel-Lévy de Marseille
Officier de la Légion d'Honneur

MON COLONEL,

Vous nous avez accueilli avec la plus grande bienveillance dans votre service.

Pendant la réalisation de cette thèse dont vous nous avez inspiré le sujet, vous nous avez constamment guidé, ne nous ménageant ni votre temps, ni vos précieux conseils, fruit d'une longue expérience en Pathologie Tropicale.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre reconnaissance et nos sentiments de profond attachement.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE VERGER

Médecin des Hôpitaux
Officier d'Académie

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction Publique

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GRAILLY

Professeur d'Anatomie Pathologique
et Microscopie Clinique
Médecin des Hôpitaux
Membre correspondant
de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris
Médecin de la Fondation Bergonié (Centre anticancéreux)
Officier de l'Instruction Publique
Croix des Services Militaires Volontaires

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

Professeur de Médecine Expérimentale
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction Publique
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

Qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

où règnent d'autre part les grandes endémies infectieuses et parasitaires.

2° *son moment d'apparition habituel* aux alentours du sevrage, lorsque l'enfant, privé du lait maternel, est soumis brusquement et sans précautions à l'alimentation hydrocarbonée de base de l'adulte, mil, riz, maïs, manioc, variable selon les régions.

3° *ses caractères cliniques :* le tableau de premier plan de cette affection, celui qui a frappé tous les auteurs par son évolution dramatique, est celui d'une toxicose du nourrisson avec troubles digestifs, modifications rapides du statut nutritionnel, œdème volumineux masquant, au début, une amyotrophie importante avec fonte du panicule adipeux périphérique ; toxicose qui conduit rapidement l'enfant à une cachexie fatale.

Des phénomènes d'épidermolyse sont souvent signalés à cette époque : éruptions pemphigoïdes, ectodermose érosive pluriorificielle, etc... D'autres troubles cutanés, qui pour certains auteurs ont servi à individualiser la maladie, sont épisodiques et paraissent dus à des carences associées.

4° *un statut nutritionnel préalable :* une analyse approfondie montre que cette toxicose souvent irréversible n'est qu'une phase dramatique se jouant sur une toile de fond infiniment plus vaste qui paraît en définitive conférer à la maladie sa véritable originalité.

Cette toile de fond est déjà bien discernée par certains auteurs. Davies (78) et Trowell (243-244) vont jusqu'à penser que la plupart des enfants d'Afrique passent par ce stade, toujours plus ou moins torpide, qui ne se manifeste que par un degré variable d'hypothrepsie et surtout par une infiltration graisseuse du foie.

5° *une infiltration graisseuse du foie* est en effet, du point de vue anatomo-pathologique, le témoin constant qui caractérise aussi bien la phase dysmétabolique latente que la phase de toxicose irréversible. *Mais elle n'est pas la maladie :* les constatations histologiques faites sur le

foie ne semblent en réalité représenter qu'une partie des désordres qui doivent en toute logique exister dans les différents organes et dont l'étude s'avère indispensable et capitale si l'on veut établir un bilan exact de cette affection.

En fait, seules les lésions pancréatiques et celles du foie ont été l'objet d'examens approfondis.

6° *son évolution :* l'apparition du syndrome de toxicose souvent irréversible confère au Kwashiorkor une haute mortalité. Mais si l'enfant survit, en passant par cette phase de toxicose ou en l'évitant, si une thérapeutique appropriée basée sur les découvertes expérimentales récentes n'est pas mise en jeu, au Kwashiorkor avec foie gras succède habituellement une *cirrhose infantile* dont la fréquence paraît devoir fournir la première explication rationnelle de la fréquence relative des cirrhoses en milieu tropical d'une part et de l'extraordinaire prédominance du *cancer primitif du foie* d'autre part, dans ces mêmes régions du continent noir.

7° un fait ressort de toutes les tentatives thérapeutiques lorsque la *phase irréversible* n'est pas atteinte : *l'influence déterminante sur le cours de cette affection des facteurs lipotropes sous condition d'un apport protidique suffisant dans un régime équilibré.*

8° cette donnée concorde avec les nombreuses expériences menées surtout en Amérique : certains régimes hypoprotidiques, manquant partiellement ou totalement de facteurs lipotropes, réalisent chez l'animal un syndrome nutritionnel avec hypothrepsie et stéatose hépatique, rappelant par ses traits majeurs la maladie humaine.

Limites nosologiques

Une telle définition repose sur la discrimination, dans une maladie considérée à tort comme homogène, de deux entités distinctes, bien que l'une appelle l'autre.

La remarquable contribution des pédiâtres français à l'étude des toxicoses du nourrisson et en particulier celle de l'Ecole parisienne permet, en effet, de reconnaître et d'individualiser dans la phase aiguë dramatique et irréversible du Kwashiorkor un tableau indubitable de toxicose, « catastrophe métabolique » de Fanconi, éclatant sur un fond longuement préparé qui paraît seul, en fait, mériter le nom de Kwashiorkor.

Lévesque, Bastin et Lafourcade (157) ont souligné le caractère épisodique de l'état toxique : « Cliniquement on « rencontre constamment en pédiâtrie des états dyspepti- « ques qui pendant des mois, présentent ces fameuses per- « turbations métaboliques, sont donc toujours en immi- « nence de catastrophe et pourtant n'arrivent pas à l'état « toxique: dyspepsie des farineux, maladie coeliaque, fiè- « vres alimentaires, vomissements de la sténose du pylore, « engendrent ainsi des états d'hypotrophie sévère, *mais « qui ne sombrent dans la toxicose que si un événement « brutal extérieur les y précipite.* »

C'est sur une objection semblable que repose, semble-t-il, une interprétation féconde des documents amassés sur le Kwashiorkor. On est frappé, en effet, par le nombre d'opinions différentes exprimées sur cette affection, certaines paraissant suresmiter l'atteinte de la peau et des phanères. Le plus souvent elles reposent sur l'interprétation trop rigide de la lésion pathologique fondamentale, l'infiltration graisseuse du foie. Il paraît aujourd'hui indubitable que *cette infiltration graisseuse est plus un un effet qu'une cause; nous pourrions dire, dans la terminologie de Hans* Selye, *une « réaction non spécifique. »*

Les causes de « stéatose » sont variées, particulièrement sous les tropiques où elles guettent l'enfant à tous les instants et deviennent innombrables. Vouloir attribuer au Kwashiorkor une cause unique, diététique par exemple, c'est refuser une explication rationnelle, infiniment plus vaste, du problème, explication qui ne rejette d'ailleurs pas la donnée diététique. Bergeret (22-23), dès ses premières publications, est frappé par l'insuffisance des explications proposées. En fait, comme il le souligne for-

tement, le Kwashiorkor n'est pas une maladie caractérisée, *mais un syndrome non spécifique,* nous dirons une variété *d'échec d'adaptation,* de conditionnement complexe, *où l'épuisement protidique paraît cependant l'événement central quelles que soient les causes qui aboutissent à cet épuisement :*

1° *Causes exogènes :* carence d'apport, apport déséquilibré, avec ou sans avitaminose vraie surajoutée.

2° *Causes endogènes :*

a) par surconsommation protidique : conflits immunologiques généraux des grandes endémies bactériennes aiguës et chroniques, parasitaires, fuites protidiques de tous les processus hémolytiques si fréquents dans les pays tropicaux, au premier rang desquels se place inévitablement le Paludisme, et pour l'Afrique noire la drépanocytose qui atteindrait en moyenne dix pour cent de la population. Plus étroitement encore toutes les causes infectieuses ou parasitaires à localisation digestive : adénoïdites, gastroentérites, colites, dysenteries, ankylostomiase, schistosomiase, etc...

b) par non utilisation protidique : insuffisances hypophysaire, surrénale, pancréatique. Le foie gras marque l'arrêt du cycle des phospholipides ; il n'est qu'un élément, un témoin d'une perturbation complexe de l'équilibre protidique dont les premières études systématiques par électrophorèse ou par les méthodes sérologiques, montrent avec quelle extraordinaire fréquence il est perturbé dans la zone intertropicale du globe.

Envisagée sous cet aspect cette ceinture géographique par ses données climatiques, économiques, sociales, épidémiologiques, apparaît fournir le concours de circonstances le plus complet qui puisse aboutir à ce type nosologique.

ÉTUDE HISTORIQUE

Une telle étude est rendue difficile par le grand nombre d'appellations qui recouvrent les mêmes faits compliquant ainsi les recherches bibliographiques. Mais son importance est considérable pour éclaircir le rôle possible des facteurs étiologiques en jeu et nous fait suivre l'évolution des interprétations données par les observateurs.

Procter (192) paraît avoir été le premier à signaler en Afrique en 1924 le syndrome de dénutrition infantile. Nous n'avons malheureusement pas pu consulter ses publications originales.

En 1930, Lieurade (159) utilise déjà l'épithète « d'enfants rouges » pour qualifier des états pathologiques qu'il observe au cours d'une tournée médicale dans la circonscription de N'Gaoundéré (Cameroun) chez des enfants de deux à cinq ans. Treize observations lui permettent de dégager un syndrome caractérisé essentiellement par des altérations de la peau et des phanères, troubles de la pigmentation, dyskératose, cheveux blonds et décrêpelés. Ces lésions sont associées à des troubles graves de la nutrition : œdèmes des joues et des paupières contrastant avec la maigreur du cou, ascite donnant un ventre énorme, contrastant avec l'étroitesse du thorax et la maigreur des membres où les systèmes musculaires ne font aucune saillie.

La seule fausse note clinique paraît être ici la présence d'ascite, mais nous savons aujourd'hui que cette

ascite est probablement la traduction de la cirrhose, séquelle de la stéatose hépatique.

Cette courte note de Lieurade concerne indubitablement un syndrome de Kwashiorkor. Elle est la première description française, purement clinique d'ailleurs, du Kwashiorkor.

En 1933, Cicely Williams (270) éminente spécialiste de médecine tropicale, introduit dans la littérature le nom de Kwashiorkor qu'elle emprunte au vocable vernaculaire des Achantis de la Côte de l'Or. Dans ce dialecte Kwashi est le nom donné aux enfants nés le dimanche ; orkor signifie : rouge.

Ce nom, dès le début, fut une source de discussions : il ne convenait pas à de nombreux auteurs qui proposèrent d'autres appellations jugées plus propres pour désigner ce syndrome, mais il reste pourtant le terme le plus utilisé dans la littérature médicale.

C. Williams fait une étude clinique du syndrome et attribue au facteur nutritionnel une importance prépondérante : c'est la maladie du « nourrisson déplacé » par une nouvelle grossesse maternelle. C'est celle qui survient chez des enfants allaités d'abord d'une façon insatisfaisante par une mère malade, vieille ou sous-alimentée ; ou confiés à une grand'mère sénile, les Africaines pouvant avoir, selon Williams, une secrétion lactée vingt ans après avoir eu un enfant, cet allaitement étant complété par du gruau de maïs.

Cet auteur sigale une mortalité de 90 % sur 60 cas étudiés, et la découverte constante à l'autopsie d'une infiltration graisseuse du foie.

C. Williams, faisant le diagnostic différentiel avec les avitaminoses, élimine avec soin la pellagre : les points cliniques qui les séparent sont plus nombreux et plus frappants que les points de similitude, ce que confirme plus tard Russel (202) travaillant dans la même région.

Cette opinion est contestée par Stannus (213) en Afrique du Sud, qui affirme la nature pellagreuse des lésions cutanéo-muqueuses. Janssen (143) à Prétoria, Ross (201) et Sydney Kark (144) au Basutoland, Suzman (221) et de nom-

breux auteurs sud-africains adoptent après STANNUS le nom de « pellagre infantile ».

GILLMAN J., GILLMAN T. et GILBERT (114) à Johannesbourg insistent sur le rôle fondamental de cette carence en vitamine PP, associée à d'autres carences (méthionine), sur le syndrome infantile survenant dans un pays où le maïs est la base de l'alimentation, où la pellagre est fréquente chez l'adulte. Ils étudient les altérations hépatiques par des ponctions-biopsies répétées qui permettent d'en suivre l'évolution in-vivo, et signalent que les *phénomènes de sclérose ne se limitent pas au foie mais atteignent aussi les glandes salivaires.*

GILLMAN J. et GILLMAN T. notent pourtant la très faible valeur thérapeutique de la vitamine PP, parfois même son action nettement nocive. Par contre, l'utilisation d'estomac désséché améliore leur pourcentage de guérisons.

Récemment, ALTMANN (4) à Johannesbourg a rapproché le syndrome du Kwashiorkor du « Mehlnährschaden » décrit en Allemagne par CZERNY et KELLER (75) en 1924. (« Mehlnährschaden » ou maladie des farineux).

GILLAN (112), en 1934, décrit chez les enfants du Kénia une affection caractérisée par des œdèmes et de la stéatorrhée. A l'autopsie d'un enfant il trouve un foie gras. Le syndrome a parfois été décrit sous le nom « d'œdème de GILLAN » dans l'Est africain où STONES (215), CARMAN (45), LATHAM, Dyce SHARP (209), TROWELL et MUAWAZI (228-246), DAVIES (76-80), enrichissent la littérature de travaux importants sur le Kwashiorkor.

A la suite des publications des GILLMAN, TROWELL avait d'abord accepté la nature pellagreuse du Kwashiorkor, puis, modifiant sa conception, il propose ensuite le terme de « malignant malnutrition ».

Les travaux remarquables qu'il a publié depuis 1937 ont élargi, en même temps qu'éclairci, les problèmes du Kwashiorkor.

Dans une mise au point récente (244), il montre sa répartition géographique — différente de celle de la pellagre — et sépare des symptômes variés sur une toile de fond qui fait l'originalité du Kwashiorkor, tandis que

d'autres symptômes accessoires sont dus à des maladies parasitaires (paludisme, ankylostomiase, ascaridiose, etc...), infectieuses et aux avitaminoses. Les différents aspects de ce type nutritionnel peuvent se rencontrer en dehors de toute affection tropicale.

Il pense que presque tous les enfants d'Afrique passent par un stade de Kwashiorkor : croissance faible dans la seconde année de la vie, cheveux bruns et soyeux, albumine sérique basse, ce que la plupart des médecins considéraient comme « normal ».

Il étudie l'action des facteurs lipotropes : choline, méthionine, inositol et lipocaïc, et attribue une valeur pronostique au degré d'infiltration graisseuse du foie dont les ponctions biopsiques permettent de suivre l'évolution.

Davies, en Ouganda, donne en 1948 une excellente description des lésions anatomo-pathologiques du foie, du pancréas et des reins (79).

Contrairement à Waterlow qui, nous le verrons plus loin, voit dans l'altération hépatique la lésion primitive et fondamentale de la maladie, Davies met au premier plan l'atteinte du pancréas exocrine.

Comme Trowell, Davies souligne qu'en Ouganda « presque tous les enfants noirs passent par une phase cliniquement reconnaissable de malnutrition » et fait ressortir le lien étroit unissant ce fait à l'apparition ultérieure de la cirrhose et du cancer primitif du foie, le foie altéré devenant incapable d'inactiver les œstrogènes dont le rôle cancérigène paraît très probable.

En Rhodésie du Sud, Gelfand (109) pense que la dégénérescence graisseuse du foie est le fait primitif et non l'aboutissant de la maladie.

A l'Hôpital Africain de Lagos, en Nigéria, Hughes (140), rapporte soixante-cinq observations. Pour lui, l'ariboflavinose serait l'élément majeur d'un état pluricarentiel. Seize pour cent des adultes du même milieu social que les enfants atteints de Kwashiorkor présentent des signes cliniques de cette ariboflavinose qu'il rend responsable des lésions de la langue, des lèvres, des organes génitaux externes, ainsi que du coma brutal, toujours observé suc-

cédant à un état léthargique analogue à celui du shock chirurgical, et du foie gras. L'altération hépatique serait également en rapport avec une carence de méthionine. Il note la fréquence dans l'histoire clinique d'entérite et de dysenterie et dans plusieurs cas diverses infections : tuberculose abdominale, helminthiase, paludisme.

La mortalité dans les cas observés atteignait 55 %.

Au Congo Belge, JACQUES (142), TROLLI (227) et VAN DAELE (252-253) décrivent la même maladie sous le nom de « syndrome dépigmentation-œdème ».

Nombreux sont ces enfants rouges et œdémateux, que les indigènes appellent « M'Buaki » nom évoquant les cheveux blancs, ou « Diboba » (du mot Kuboba : blettir). C'est sous ces appellations que PIERAERTS (188) en 1942 et DOUCET (91) en 1946 publient leurs travaux.

PIERAERTS insiste sur l'anémie : anémie macrocytaire tendant au début vers l'hyperchromie, dominant le tableau clinique et avait d'abord rattaché la maladie à une carence martiale. Il considère comme caractère complétant la définition du Kwashiorkor la curabilité par le sérum humain à haute dose.

Il note le caractère saisonnier de la maladie, dont les épidémies surviennent à la fin de la saison sèche.

Enfin, il signale l'existence d'un « Diboba » de l'adulte atteignant particulièrement les femmes en lactation.

Ce n'est que depuis 1948 que l'Ecole française de Dakar, avec BERGERET (22-23), AUFFRET et TANGUY (8-10), s'est attachée à l'étude du Kwashiorkor, largement répandu en A. O. F.

Cependant GRALL (127) dès 1944 dans un rapport à la Direction du Service de Santé de l'A.O.F. publié seulement en 1950 avait attiré l'attention sur le Kwashiorkor qu'il décrivait d'une manière très précise, mais sous le nom de Pellagre Infantile.

BERGERET en fait une excellente description clinique où l'on retrouve les signes décrits par les autres observateurs africains. Le foie gras est toujours trouvé à l'autopsie. La muqueuse gastro-intestinale est parfois atrophiée.

Etudiant les facteurs étiologiques possibles, BERGERET

rejette la sous-alimentation, la plupart des malades recevant une ration alimentaire suffisante. Déséquilibre alimentaire ? A quelque race qu'ils appartiennent les nourrissons reçoivent une alimentation presque exclusive de bouillie farineuse additionnée de lait, et les enfants qui font un syndrome de « dénutrition maligne » ont un régime analogue à celui de ceux qui y échappent.

Paludisme ou parasitisme intestinal n'étaient rencontrés que chez un tiers des malades et ne peuvent selon BERGERET jouer qu'un rôle étiologique accessoire.

En outre, BERGERET et AUFFRET ont découvert quatre cas de stéatose hépatique massive chez des enfants mort-nés, foie différent du foie syphilitique. Ce fait est d'une grande importance et semble montrer le rôle d'un facteur congénital dans l'étiologie du Kwashiorkor.

Les cirrhoses latentes sont extrêmement fréquentes chez des adultes jeunes : soixante cirrhoses pures ont été enregistrées en un an à l'Hôpital Central Africain, ainsi que trente-six cirrhoses compliquées de cancer primitif du foie.

Le Maroc n'est pas épargné. Mademoiselle Jeanne DELON publie en 1950 (86) une étude clinique remarquable de la maladie œdémateuse du sevrage qu'elle observe chez des enfants musulmans et qu'elle identifie ultérieurement au Kwashiorkor.

F. LEGUAY (152) a récemment souligné par des courbes comparatives l'hypotrophie de ces nourrissons que marque dès le cinquième mois un net ralentissement de la croissance.

HANAFY (131) adécrit en 1947 plusieurs cas en *Egypte*. Nous n'avons malheureusement pas pu consulter ses publications.

Après ce tour d'Afrique nous passons aux *Indes* où nous trouvons de nombreuses descriptions du syndrome de dénutrition infantile. ACHAR (1) a observé ces dernières années à Madras des enfants présentant, souvent après une histoire de dysenterie ou de diarrhée, des œdèmes, des altérations de la pigmentation cutanée, et une débilité marquée entraînant peu à peu l'enfant vers la mort.

Divers signes d'avitaminose A ou B étaient souvent notés.

Achar attribue à une défaillance aiguë du parenchyme hépatique la haute mortalité.

Les foies, prélevés à l'autopsie, étaient gros, pâles, graisseux. L'examen histologique révélait parfois un certain degré de sclérose.

Achar rapproche les cas observés de ceux décrits tant en Afrique qu'aux Indes Occidentales Britanniques et estimant les appellations de « Kwashiorkor », « Pellagre infantile » et de « Malignant malnutrition » impropres, propose celles de « Nutritional distrophy ».

Nous ne pouvons que citer Hare (132), Raman (194), Ramalingaswami (195), Menon, Ven Katachalan, Chauduri et Chakrawarty, Sen et Seal (208) et Passmore (185) qui ont rapporté des cas similaires aux Indes, et Nicholls (178) qui a observé le syndrome à Ceylan en 1946.

Il est intéressant de rappeler ici la fréquence à Ceylan et aux Indes de la cirrhose infantile. Elle atteint de préférence les enfants entre le sixième mois et la deuxième année. A une hépatosplénomégalie isolée succède une régression du volume du foie tandis qu'ictère ou ascite apparaissent ; la mort survient habituellement dans un délai de un à deux ans. Histologiquement, la fibrose succède à une atteinte du parenchyme. Le déséquilibre alimentaire est surtout invoqué comme facteur étiologique. Rezek (198), attribue un rôle important aux épices.

En *Chine,* Weech en 1930, Chen (66) en 1942, ont observé chez de jeunes enfants des œdèmes associés à de la kératomalacie.

J. Bablet (12) se demande si le Kwashiorkor n'entre pas dans le même cadre nosologique que la « *bouffissure d'Annam* » connue depuis plus de 25 ans à la suite des travaux de Guillon, Thiroux, Kerandel (145), Bablet et Normet (14).

Le nom de « Bouffis d'Annam » a été donné par Guillon, aux environs de 1913 à une maladie caractérisée par des œdèmes, un amaigrissement intense avec fonte des masses musculaires, une anémie habituellement considérable et une ascite.

Les œdèmes donnent à première vue au malade l'aspect d'un sujet gras, masquant la maigreur extrême et une quasi-disparition des masses musculaires.

Anorexie, diarrhée, abaissement de la tension artérielle sont d'autres signes décrits par NORMET en 1926, qui note également une sécheresse particulière de la peau paraissant dépourvue d'enduit sébacé.

THIROUX et la plupart des médecins observant la bouffissure d'Annam pensaient alors qu'elle était due à des parasites divers presque toujours présents chez les malades : ankylostomes et ascaris principalement ; NORMET pense que ces parasitismes peuvent constituer une cause prédisposante, mais il émet l'hypothèse, bientôt confirmée, du rôle d'une carence en substances azotées : en effet le taux d'urée dans le sang (et parallèlement dans l'urine) était toujours très abaissé. L'emploi de glycocolle à hautes doses faisait régresser rapidement œdème et ascite, le malade paraissant alors fondre à vue d'œil, devenant un « véritable squelette recouvert seulement par la peau ». L'état général s'améliorait avec la reprise de poids, l'augmentation de l'urée dans le sang et dans l'urine et l'apparition de réserve adipeuse dans le tissu cellulaire sous-cutané. L'anémie restait pourtant rebelle au traitement.

En 1937, avec la collaboration de BABLET, NORMET (14) son domaine est limité à une région pauvre de l'Annam son domaine est limité à une région pauvre de l'Annam privée des ressources de l'élevage et de la pêche. Le riz constitue à peu près la seule alimentation. Pouvons-nous rapprocher les « prébouffis » qu'ils découvrent au cours d'examens systématiques des individus « sains », de ceux découverts dans les Indes Occidentales Britanniques par WATERLOW, en Ouganda par TROWELL et DAVES ? Ces « prébouffis » présentent une tension artérielle basse, de l'anémie, un faible développement musculaire et un taux d'urée sanguine et urinaire inférieur à la normale. Lorsque la maladie frappe ces sujets prédisposés, ils deviennent inaptes à assimiler les aliments azotés et les lipides.

L'étude histo-pathologique des pièces d'autopsie révèle

la dégénérescence graisseuse du foie, des lésions du myocarde, du pancréas et des reins.

En 1936, Massias (169), étudiant l'adénoïdisme en *Cochinchine*, montre le rôle d'une alimentation déficiente dans son étiologie : « le lymphatisme de la muqueuse pha-
« ryngée que nous avons constaté ressortit à une dystro-
« phie générale avec une pathogénie complexe, infectieuse,
« alimentaire, avitaminosique...

« Des infections répétées, une alimentation carencée en
« protides, en calcium, en phosphore, en vitamines, amè-
« nent un abaissement des fonctions digestives et des glan-
« des endocrines, squelette peu développé, hyperthyroï-
« disme, insuffisance de la croissance staturale.

« Cette dystrophie est caractérisée par une facilité
« d'hydratation. On sait combien, *chez l'annamite, l'hydro-*
« *philie, la faculté de faire des œdèmes est forte.* »

Un fait important, bien étudié en Indochine montre qu'on ne saurait limiter à une étiologie purement diététique cette question du Kwashiorkor : C'est l'aspect particulièrement fréquent et dramatique des toxicoses des nourrissons et enfants européens sous certaines régions tropicales (27 et 35).

Dans une étude récente, Stransky et Dauis-Lawas (219) aux *Philippines* passent en revue la littérature médicale sur le Kwashiorkor. Les auteurs considèrent l'hypoprotéinémie avec tendance à l'inversion du rapport Albumine-Globuline, comme le fait fondamental du syndrome. Ils font remarquer la fréquence de cette hypoprotéinémie sous les tropiques, sans manifestations cliniques. Une infection, intestinale ou parentérale, venant se greffer sur ce terrain détermine alors l'apparition du tableau Kwashiorkor.

Œdème, troubles de la pigmentation cutanée, peuvent manquer dans les cas légers. Les avitaminoses diverses ne sont que des phénomènes d'accompagnement, observés en même temps qu'une déficience minérale — hyponatrémie, fer sérique extrêmement bas, — dus aux troubles de l'absorption.

Stransky (218) rapproche les modifications cutanées du Kwashiorkor — dont il rend l'hyponatrémie responsable

— de celles qu'on observe dans la maladie d'Addison; une perturbation de l'activité des *surrénales* est probable et l'abaissement du taux d'acide ascorbique, toujours observé est pour Stransky un argument en faveur de son hypothèse.

Il signale, en outre, dans tous les cas autopsiés, l'atrophie extrême de la muqueuse intestinale.

Cette étude de Stransky nous paraît être de première importance.

En fait, J. Albert avait depuis longtemps remarqué l'apparition aux Philippines, d'une maladie nutritionnelle chronique qu'il étiqueta « melanodermia ».

Oomen, tout récemment, a souligné la fréquence en *Indonésie* de ces états de malnutrition infantile et publie quatre observations. Des ponctions-biopsies du foie mettaient en évidence la dégénérescence graisseuse et parfois une nécrose péri-portale qui disparaissaient avec la guérison clinique.

Oomen pense que l'administration d'un régime riche en protéines a un effet thérapeutique plus décisif que la cure des maladies infectieuses concommittentes ou l'administration de certaines vitamines.

En *Australie occidentale,* Black remarque, au cours de prospections antimalariennes la fréquence, chez les jeunes enfants, d'hépatomégalies. Paludisme, filariose, Kala-azar, schistosomiase, kyste hydatique, sont écartés comme facteurs étiologiques et l'auteur rattache cette hépatomégalie à une sous-alimentation chronique.

Poursuivant notre tour du monde, nous retrouvons en *Amérique Centrale,* notre syndrome avec ses variantes locales.

Au *Mexique* il est connu sous le terme de « culebrilla », c'est-à-dire « peau de serpent ». Plusieurs auteurs citent Mc Enery (170) et Gil (110) qui l'ont étudié en 1933 et 1934. A *San Salvador,* Bolanos et Goenz (124); au *Guatémala,* Ubico et Klee (249); à *Costa-Rica,* Chavarria et Rotter (65) en auraient publié plusieurs cas.

A *Haïti,* Payne et Payne (187) dès 1927 en donnaient une description, d'ailleurs très incomplète.

Castellanos (52) à *Cuba* rapportait en 1935 des observations de « beriberic pellagroïd ».

Aux *Indes Occidentales Britanniques*, Waterlow (265) publie une importante monographie sur la « maladie du foie gras » étudiée en Jamaïque, à la Trinité et en Guyane Britannique en 1945 et 1946.

Dans les cas qu'il observe, la dépigmentation de la peau et des cheveux, les ulcérations des muqueuses sont peu marquées ou n'existent pas : Waterlow pense que ces lésions observées en Afrique sont le fait d'une carence associée en riboflavine et qu'il est, aux Indes Occidentales Britanniques, en présence de la « forme pure » de la « maladie du foie gras ». Ici l'augmentation de volume du foie est constante. Les œdèmes, les vomissements, la perte de poids, la fonte musculaire, l'hypoprotéinémie sont observés par Waterlow. La diarrhée est exceptionnelle mais la graisse fécale est augmentée. Pas de disparition complète du pannicule adipeux périphérique.

Le foie gras montre des degrés variables de sidérose, l'accumulation de fer dans le foie étant probablement le résultat d'une utilisation déficiente. Fréquence de la cirrhose que Waterlow pense être consécutive à l'infiltration graisseuse. Un cas de cirrhose observé chez un bébé de seize mois. L'altération du foie est pour Waterlow le caractère le plus important : « the first to appear, the last to « disappear, the cause of death, and the precursor of « cirrhosis ».

Méthionine, choline, inositol n'ont pas, aux doses employées, d'effet curatif. Par contre le lait à hautes doses amène des améliorations.

Les œdèmes sont attribués à l'hypoprotéinémie, conséquence d'un régime déséquilibré pauvre en protides.

A *Curaçao*, Hartz (134) étudie particulièrement les lésions du pancréas chez des enfants présentant un foie gras à l'autopsie. A l'exception d'un cas, ces enfants n'avaient pas présenté le syndrome complet de « maladie du foie gras ».

A Curaçao, en effet, la condition économique meilleure des indigènes permet la consommation, sinon de lait frais,

rare dans l'île, du moins de lait en poudre dans l'alimentation infantile.

Pourtant, si la maladie du foie gras est rare dans son tableau clinique complet, et la cirrhose infantile inexistante, on rencontre fréquemment des enfants à gros foie avec hypoprotéinémie et de temps en temps des signes d'avitaminose du groupe B.

Dans tous les cas où l'infiltration graisseuse du foie était intense, les acini pancréatiques étaient manifestement atrophiés et semblaient plus rares, mais HARTZ ne retrouve pas la fibrose signalée par DAVIES.

HARTZ pense que l'atrophie pancréatique est la lésion initiale et la cause de la stéatose hépatique : cette atrophie paraît, selon lui, être antérieure à l'atteinte du foie.

Récemment VAN DER SAR confirme la banalité à Curaçao du Kwashiorkor dont il note le faible taux de mortalité (1 sur 31 cas) chez les enfants traités par l'administration de lait et des transfusions de sang répétées. Il remarque, après HARTZ, l'absence de cirrhose infantile à Curaçao et l'explique par l'inexistence d'helminthiase et de paludisme.

Au *Brésil*, CARVALHO, PINTO, SCHMIDT, POTSCH et COSTA (46-49) ont décrit un syndrome de Kwashiorkor sous l'appellation de « Distrofia pluricarencial hidropigenica ».

MENEGHELLO, ESPINOZA et CORONEL (171) ont étudié par ponction-biopsie les altérations hépatiques de la « Nutrition dystrophy » au *Chili* où ce syndrome est également connu sous le nom de « Polycarencial dystrophy » En *Uruguay*, on l'appelle « Specific Dermatosis ».

Les auteurs, comme beaucoup d'autres dans différentes régions du globe, affirment qu'un régime où l'excès d'hydrates de carbone s'ajoute à l'insuffisance de protides et de graisses est à l'origine des troubles observés.

MENEGHELLO et ses collaborateurs n'obtiennent pas avec l'estomac desséché les résultats thérapeutiques que les GILLMAN avaient obtenus à Johannesbourg. Ils estiment que la choline donnait de meilleurs résultats chez leurs malades.

L'amélioration clinique précède en général la régres-

sion des lésions hépatiques, dont l'intensité selon les auteurs ne présente aucun parallélisme avec l'atteinte fonctionnelle.

En Colombie, Hernando-Ordonnez (136) a décrit une maladie, « Melanosis causa desconocida, carencia nutritiva, etc... » qui est encore un Kwashiorkor. Il propose le traitement par le chlorure de sodium, la vitamine C et l'acide nicotinique.

Dans le monde intertropical peu de pays paraissent donc complètement épargnés par le Kwashiorkor.

Signalons encore qu'en Hongrie, Veghelyi (257) a étudié les lésions pancréatiques d'enfants soumis au cours du siège de Budapest à une alimentation pauvre en protides; ici, encore, on retrouve le foie gras, les œdèmes et l'arrêt de la fonction pancréatique.

La sclérose se développe autour des lobules, pénétrant d'abord en fines bandes dans le parenchyme et finalement divise le lobule par d'épaisses travées conjonctives; les acini prennent un aspect kystique. Les îlots de Langherans ne paraissent pas atteints.

Veghelyi, expérimentant sur des rats albinos, les soumet à des régimes pauvres en protides et obtient des lésions superposables à celles observées chez les enfants, et à celles qu'il avait provoqué dans des expériences antérieures par administration de tétrachlorure de carbone : disparition des grains de zymogène dans la zone supranucléaire, acidophilie du protoplasme, vacuolisation des cellules et début d'évolution kystique.

Veghelyi rapproche ses observations de celles de Normet sur la bouffissure d'Annam, de celles de Davies, Waterlow, Hartz et pense qu'il s'agit de la même maladie carentielle.

★

Tel qu'il ressort des diverses publications que nous avons étudiées, le Kwashiorkor apparaît susciter un intérêt considérable, tant par sa large distribution que par la gravité de son évolution chez l'enfant et la suite d'événe-

ments pathologiques dont il semble être à l'origine dans toute la vie de l'individu.

L'Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture (F.A.O.) et l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) entreprennent actuellement de vastes recherches sur ce problème :

« Le but de ces recherches devrait être de définir les « caractéristiques cliniques de la maladie et de déterminer le mode d'alimentation de la population, particulièrement des femmes enceintes, des femmes qui allaitent, des nourrissons et des enfants en bas-âge. L'enquête devrait s'étendre aux régions où la maladie ne se « manifeste pas, mais dans lesquelles le régime alimentaire « semble analogue à celui des régions où elle existe. Une « telle étude pourrait permettre d'établir une corrélation « entre le mode d'alimentation d'une part, et l'apparition « et la fréquence de la maladie d'autre part, et elle aiderait également à déterminer le rôle que d'autres facteurs, tels que les maladies parasitaires tropicales, peuvent jouer dans les variations des manifestations cliniques. »

ÉTUDE CLINIQUE

L'individualisation de ce syndrome a amené les pédiatres des régions intertropicales à des enquêtes extensives. Ces enquêtes nous placent aujourd'hui devant des perspectives encore bien floues mais d'un intérêt considérable :

Au Kwashiorkor déclaré, tel qu'il est généralement défini par les différents auteurs, préexiste toute une série de faits sur lesquels WATERLOW, DAVIES *et* TROWELL *ont insisté, constituant ce que nous appellerons le Kwashiorkor latent.*

I. — KWASHIORKOR LATENT

Il apparaît extrêmement fréquent que les enfants d'Afrique souffrent de *formes légères* que TROWELL baptise « mild Kwashiorkor » : « La grande majorité des cas pa-
« raît se présenter sous une forme très discrète. Ces cas
« sont si communs que le nombreux médecins considè-
« rent comme normal qu'un enfant africain dans la se-
« conde année de sa vie ne croisse que lentement, ait des
« cheveux bruns et soyeux, une peau pâle et une hypo-
« albuminémie. »

DAVIES et MANSOHN-BAHR partagent cette opinion de TROWELLL : en Afrique *presque tous les enfants* passent par un stade de malnutrition plus ou moins reconnaissable cliniquement.

Au Maroc, F. Leguay (152) étudie les courbes de poids et l'évolution de 409 nourrissons élevés selon la tradition marocaine : il en ressort nettement que ces courbes sont pendant les premiers mois superposables à celles d'un nourrisson européen normal. Mais à partir des quatrième, cinquième ou sixième mois, les courbes se séparent, l'écart va progressivement en s'accentuant pour devenir maximum entre deux et quatre ans.

Au point de vue clinique, une hypotrophie se manifeste bientôt avec ramollissement des masses musculaires et diminution du pannicule adipeux périphérique.

Waterlow, aux Indes Occidentales Britanniques, observe les mêmes modifications des courbes de croissance infantile au cours d'enquêtes qui lui permettent également de mettre en évidence, chez 60 enfants « normaux » de six mois à deux ans, 11,5 % porteurs de gros foies.

Stransky et ses collaborateurs se sont surtout attachés à l'étude aux Philippines, de la protéinémie. Sur 150 enfants examinés, 70 % avaient un taux d'albumine plasmatique inférieur à 65 grammes par litre. Par contre, le taux des globulines était augmenté chez les deux-tiers des enfants.

En outre, ces auteurs ont mis en évidence l'existence d'anémie hypochrome microcytaire chez 80 % des enfants âgés de moins de 6 ans qu'ils ont examinés dans des collectivités. Il est, croyons-nous, important de souligner qu'il semble que dans un grand nombre de cas, des perturbations métaboliques, dont le foie gras et l'hypoprotéinémie sont les témoins, restent *cliniquement latentes :* parfois, le drame de Kwashiorkor grave frappe des enfants qui, pendant toute la durée de l'allaitement maternel, furent des bébés pleins de santé et de vitalité. Parfois, rien ne se passe, l'enfant reste un hypothrepsique. La notion d'un tel état dysmétabolique latent chez le jeune enfant paraît d'un intérêt particulier pour une explication rationnelle de certains événements pathologiques ultérieurs : cirrhose et cancer primitif du foie dont nous essayerons plus loin de dégager les circonstances d'apparition.

II. — Kwashiorkor patent.

Il suffit parfois d'une « agression » insignifiante pour un organisme normalement constitué (trouble digestif banal, variation brusque de température), pour faire sombrer l'enfant dans la toxicose. A plus forte raison, l'incidence du paludisme, d'une parasitose intestinale ou d'une maladie infectieuse « débilitante » sur ce terrain déclenche le drame.

Le tableau clinique est variable, mais comporte schématiquement des troubles digestifs, des lésions de la peau et des muqueuses, des œdèmes, une perte consiérable de poids, enfin des signes nerveux.

A. — *Les troubles digestifs.*

L'anorexie est parfois le premier signe clinique. L'enfant refuse toute alimentation, montrant un dégoût particulier pour le lait.

Les vomissements apparaissent bientôt, de façon capricieuse, alimentaires d'abord, puis bilieux.

La diarrhée est un symptôme constant. C'est une diarrhée tenace, fécaloïde au début, puis rapidement faite d'un liquide séreux, verdâtre, montrant à l'œil nu des débris alimentaires non digérés que l'on retrouve au microscope parmi des leucocytes et des cellules épithéliales.

Le nombre de selles est variable, de 4 à 8 par vingt-quatre heures. Elles peuvent être glaireuses, muco-sanglantes et devenir pâteuses, luisantes, spumeuses, décolorées et graisseuses, prenant alors, avec des signes d'irritation colique, le caractère des selles de la sprue.

Ces troubles d'intolérance digestive mènent peu à peu l'enfant à un grave état de dénutrition. *La perte de poids* est en effet considérable, mais ne se manifeste qu'après la disparition des œdèmes qui survient au stade terminal ou lors de la guérison.

B. — *Ces œdèmes,* toujours volumineux, vont survenir de bonne heure : ils apparaissent d'abord au niveau

des pieds puis envahissent les jambes, les mains, la face, les parties déclives. Tantôt c'est un œdème dur : ce sont les « atrophiques florides » de Barbier (17) que l'on retrouve avec leur peau épaisse donnant « la dureté élastique du lard insuffisamment cuit ».

Tantôt c'est un œdème mou, gardant le godet au niveau duquel la peau devient luisante. Ces œdèmes ne s'accompagnent pas d'albuminurie.

C. — Puis apparaissent *les lésions cutanéo-muqueuses.*

C'est d'abord une sécheresse de la peau, due à l'atrophie des glandes sébacées. Puis, après quelques semaines, une dermatose d'un type spécial, que les auteurs anglais ont baptisé « crazy-pavement dermatosis ». Trowell la décrit dans les termes suivants : « Cette éruption apparaît com-
« me des plaques vernissées noires, nettement limitées, sur
« les régions exposées aux frottements (base du cou, fes-
« ses, dos, etc...), mais n'apparaît jamais sur les régions
« exposées à la lumière (mains et visage), où se montre la
« pellagre classique. Ces îlots noirs augmentent rapide-
« ment, tendant à se confondre, puis desquament en dé-
« couvrant une zone sous-jacente blanche ou rosée. » (244)

Parfois sur ces plaques noires apparaît *une éruption bulleuse pemphigoïde,* survenant par poussées. Petites bulles ou vastes phlyctènes remplies d'une sérosité citrine amicrobienne, au début isolées, deviennent rapidement confluentes. Les unes résistantes se plissent se déssèchent à mesure que le liquide se résorbe, mais ne se rompent pas.

D'autres, plus fragiles, crèvent au moindre traumatisme, laissant apparaître un derme cruenté et suintant qui s'épidermise rapidement, laissant une plage dépigmentée.

Lorsque ces lésions s'infectent, ce qui se produit assez souvent, elles donnent un aspect frappant de brûlure du deuxième degré (Bergeret). Un épiderme plissé et hyperpigmenté entoure en collerette les placards érosifs.

Sur les jambes, on observe fréquemment la « mosaic

skin », composée d'éléments de peau fine et glacée, ichtiosique.

Des phénomènes de dyskératose sont quelquefois décrits. C'est la « peau d'éléphant » épaisse, craquelée, d'une couleur allant au noir de jais que l'on observe aux coudes et sur les genoux.

Les muqueuses sont constamment atteintes : *chéilite* exulcérative, surtout marquée à la face interne des commissures labiales; *la stomatite* est intense : les gencives sont rouges, la muqueuse linguale parfois dépapillée peut présenter quelques aphtes.

La marge de *l'anus* est crevassée, la vulve et le clitoris ou les bourses et le gland sont « à vif », laissant voir un épiderme suintant et sale.

L'écoulement nasal avec érosions sous-narinaires, blépharite et conjonctivite complètent inconstamment ce tableau.

D. — *Les altérations des cheveux* sont toujours décrites. Les cheveux sont rouges comme chez les albinos. Ou bien ils prennent une teinte variant du châtain clair au blanc et cette décoloration est surtout marquée au niveau des tempes. Parfois ils tombent : l'alopécie est très irrrégulière, les cheveux semblent avoir été arrachés par touffes.

La texture est modifiée, les cheveux sont décrêpelés, secs, fins et cassants.

Pieraerts (188) a insisté sur la dépigmentation des cils qu'il considère comme pathognomonique : « Au début, « ils restent parfaitement noirs... il semble que chacun « d'eux achève son cycle... et qu'au moment de sa chute « physiologique, un autre cil le remplace, décoloré celui-« là dès l'origine... On voit très souvent des cils complète-« ment jaunes juxtaposés à d'autres complètement noirs. »

E. — *Les signes nerveux* n'ont pas toujours attiré de la part des auteurs l'attention qu'ils méritent.

L'enfant est dans un état complet d'apathie. Aucune curiosité, aucune joie à la vue de sa mère, indifférent à

l'examen du médecin. Ou bien sortant de sa somnolence « cette misérable chose » immédiatement geint et pleurniche à chaque tentative d'examen.

L'enfant un peu plus âgé manifeste une tendance schizoïde ; il ne joue plus, se tient à l'écart de ses camarades, incapable de la moindre réaction.

Ces modifications du caractère ont une importance diagnostique et pronostique : l'enfant qui retrouve sa vivacité et sa joie de vivre est un enfant guéri.

Les muscles sont hypotoniques, la force musculaire considérablement diminuée. L'enfant qui faisait ses premiers pas ne marche plus. Il donne « l'impression d'une véritable poupée de chiffons » (Jeanne Delon).

Parfois on note des mouvements convulsifs et des tics.

Russel signale chez ses malades une abolition des réflexes tendineux. Ce signe n'est pas rapporté par les autres auteurs.

Enfin, des troubles neuro-végétatifs sont habituels : tendance à l'hypothermie, avec au début quelques épisodes fébriles, frilosité, extrémités froides, bradycardie.

F. — *L'anémie* est un élément contingent et variable. Il semble que l'on doive tenir compte dans son étiologie de l'association du paludisme et des parasitoses intestinales. A Johannesbourg et à Prétoria, où le parasitisme est inexistant, l'anémie est légèrement macrocytaire. Au contraire, là où le parasitisme est important comme au Congo Belge, l'anémie peut être très sévère. Aux Philippines, Stransky (216) note dans les cas graves une anémie hypochrome microcytaire.

G. — *L'Hépatomégalie* est habituelle, variable selon les régions : Waterlow (265) en fait un signe clinique majeur sur lequel il base son pronostic ; Bergeret (23) la retrouve dans tous les cas sévères. Le foie, alors, se montre palpable sur 3 ou 4 travers de doigt, il est de consistance ferme, parfois nettement dur et cette hypertrophie porte sur la totalié de l'organe.

H. — *Le syndrome biologique.* — Après avoir vu

le foie gras comme élément essentiel du Kwashiorkor, tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que le trouble fondamental réside dans *la chute des albumines plasmatiques* Des chiffres de dix grammes par litre ont été rapportés ; ceux de quarante à soixante grammes sont habituels.

L'augmentation de la fraction globuline est variable, la plus souvent importante, donnant une tendance à l'inversion du rapport albumine/globuline.

On a souvent attribué cette hyperglobulinémie à l'infestation parasitaire, particulièrement au paludisme et à l'ankylostomiase ; nous savons qu'en fait toute agression non spécifique, par un mécanisme hypophyso-surrénal, peut déterminer une augmentation du taux des globulines dans le sang.

L'urée sanguine est fortement abaissée (Jeanne Delon). Son taux remonte lorsque l'état clinique de l'enfant s'améliore.

La lipémie est augmentée et l'aspect lactescent du sang a parfois même été signalé. Le cholestérol demeure sensiblement normal.

Stransky (218) a signalé *une hyponatrémie* modérée et un abaissement marqué *du taux du fer plasmatique ; la kaliémie* le plus souvent basse ne paraît pas en rapport avec le taux du sodium sérique.

La diminution de la secrétion pancréatique externe précéderait, d'après Veghelyi, l'altération du foie et les modifications du taux des protéines plasmatiques. Bientôt l'excrétion des enzymes pancréatiques cesserait presque complètement : alors apparaissent diarrhée, hépatomégalie, anémie, hypoalbuminémie.

Thompson confirme les troubles de l'activité enzymatique du pancréas dans les formes graves de Kwashiorkor : l'activité de l'amylase et de la lipase est extrêmement faible ; elle augmente lorsque, sous l'effet d'un régime lacté, l'état de l'enfant s'améliore.

Les mêmes constatations sont faites à Dakar par Raoult et Le Henand (196).

Les rares recherches sur *le taux humoral des vita-*

mines n'ont pas abouti à des résultats bien définis. Les méthodes biochimiques n'ont pu mettre en évidence une déficience notable en thiamine. Stransky note une diminution habituelle du taux d'acide ascorbique, Achar une carence en vitamine A.

Peu de résultats ont été publiés, des tests d'exploration fonctionnelle du foie. Nous devons cependant souligner que, dans la phase latente, le foie ne présente, malgré une surcharge lipidique, aucun signe d'atteinte fonctionnelle.

Evolution

I. — *Formes graves.*

Dans ce tableau clinique du *Kwashiorkor grave,* nous retrouvons en fait, au milieu de variations nombreuses, les éléments essentiels d'un syndrome que les travaux français de Reilly, Ribadeau-Dumas, Levesque et Bastin ont remarquablement étudié et mis en lumière : *le syndrome toxique du nourrisson* ou état neuro-toxique dont les auteurs français ont groupé les symptômes sous les chefs suivants :

— *Altération du visage et troubles du comportement :* l'anxiété extraordinaire que traduit le faciès du nourrisson, l'agitation ou au contraire l'état d'atonie absolue, l'anorexie, les mouvements parfois choréo-athétosiques ou convulsifs sont des signes auxquels Levesque et Bastin attachent une grande valeur diagnostique et pronostique.

— *Hépatomégalie* fréquente mais non constante.

— *Signes digestifs :* diarrhée, vomissements.

— *Manifestations cutanées :* la peau sèche et squameuse est le siège de lésions variées : érythème fessier extensif et érosif tendant à s'infecter, chéilite angulaire, ulcérations cutanées donnant lieu à une suppuration torpide et traînante ; lésions d'eczéma, d'intertrigo ou de prurigo.

— *Déshydratation* avec altérations de la peau et

des muscles, œdèmes entraînant une chute de poids avec des variations qui traduisent l'hydrolabilité.

— *Troubles des grandes fonctions* signant l'atteinte irritative diencéphalique : instabilité thermique, respiratoire, cardio-vasculaire.

Ces éléments du tableau clinique de toxicose observée en France sont superposables à ceux que l'on décrit dans les formes graves du Kwashiorkor.

La mortalité qui, dans les premières observations de C. Williams, atteignait 90 %, reste très élevée : Bergeret (23) donne les chiffres de 60 à 80 % suivant les années. La mort survient parfois subitement avant qu'aucun symptôme d'aggravation n'ait pu la faire prévoir, mais les complications infectieuses (broncho-pneumonie) sont fréquentes, précipitant l'évolution fatale de la maladie.

Avec traitement, sous l'influence des diverses thérapeutiques mises en jeu, thérapeutiques basées essentiellement sur un apport suffisant de protides et facteurs lipotropes, le taux de mortalité a pu être abaissé de façon sensible, mais il reste encore très élevé, rarement inférieur à 20 ou 30 %.

En Afrique du Sud il est généralement admis que la haute mortalité est due à des altérations irréversibles du foie : à Kampala et Johannesbourg des biopsies ont montré une infiltration graisseuse massive dans les formes à mortalité élevée.

Waterlow, Achar attribuent la plupart des décès à une défaillance aiguë du parenchyme hépatique et Waterlow attache une valeur pronostique au degré de stéatose hépatique.

Cependant dans une étude récente Meneghello (171 b) et ses collaborateurs rapportent que chez 35 nourrissons dont la ponction-biopsie du foie avait montré une stéatose hépatique nette, les épreuves fonctionnelles du foie ont été aussi bien normales qu'anormales dans les divers types d'infiltration graisseuse du foie. *Il n'y a aucun degré de corrélation entre l'importance de la surcharge graisseuse et l'intensité des réactions de floculation.*

II. — *Formes légères ou latentes.*

Tantôt la toxicose est une catastrophe imprévue qui frappe brutalement un bel enfant jusqu'alors indemne de tout trouble digestif. Tantôt la toxicose se manifeste chez un enfant hypotrophique présentant déjà des troubles dyspeptiques, une infiltration graisseuse du foie avec ou sans hépatomégalie.

Que l'enfant au bord de la catastrophe évite la toxicose ou qu'il en réchappe, l'abondance des documents actuellement publiés sur les examens biopsiques du foie laisse à penser que le syndrome dysmétabolique du Kwashiorkor conduit vers des lésions de *cirrhose*, lésions d'ailleurs complexes que l'on retrouve non seulement au niveau du *foie*, mais également au niveau du *pancréas* et des *glandes salivaires*.

Il paraissait au premier abord surprenant qu'en Gambie, chez des enfants d'un an à gros foie présentant de l'œdème et des cheveux dépigmentés, on ne trouvait qu'un faible degré d'infiltration graisseuse hépatique. Par contre, les lésions de sclérose étaient histologiquement frappantes.

Mais les biopsies hépatiques répétées ont montré la tendance évolutive vers la cirrhose du Kwashiorkor, indépendamment d'ailleurs de la surcharge lipidique du foie.

Ces cirrhoses ont fait l'objet, en 1932, d'une excellente description clinique de LIEURADE.

« Il s'agit toujours d'enfants de deux à cinq ans. Ce qui « attire tout d'abord l'attention sur eux, c'est qu'ils sont « rouges et blonds. Leur peau peut atteindre la teinte de « l'acajou clair et leurs cheveux décrêpelés sont parfois « tout à fait blonds.

« Ces enfants se tiennent le plus souvent à l'écart des « autres, ils ont les bras croisés sur la poitrine frileuse- « ment, ils grelottent, ont l'air souffreteux et hébétés et se « laissent amener ou déplacer avec une totale indifférence.

« Leur tête paraît très volumineuse par suite de la « maigreur du cou et de l'œdème des joues et des paupiè- « res. Cet œdème des joues est dur, il ne se laisse pas

« déprimer sous les doigts, la peau qui le recouvre est « comme vernissée, craquelée, les yeux paraissent pochés « par suite de la pigmentation plus foncée des paupières. « L'abdomen est énorme, zébré de veines apparentes et « distendu par l'ascite. Il contraste avec l'étroitesse du « thorax et la maigreur des membres où les systèmes « musculaires ne font aucune saillie » (159).

La cirrhose hépatique s'est révélée être d'une grande banalité chez les populations africaines mal nourries. Un caractère qui mérite d'être signalé est leur latence : les sujets qui en sont porteurs ne manifestent bien souvent aucun signe clinique appréciable : Gillmann à Johannesbourg découvre des lésions hépatiques importantes, sclérose péri-portale, lésions dégénératives des cellules hépatiques, parfois une stéatose chez des sujets tués accidentellement, en pleine santé apparente.

Bergeret fait à Dakar les mêmes constatations chez des sujets jeunes, le plus souvent du sexe masculin.

On s'accorde généralement à écarter l'alcoolisme dans l'étiologie de ces cirrhoses et à y voir la conséquence des troubles métaboliques de la première enfance, troubles parfois entretenus par l'alimentation déséquilibrée et les nombreuses agressions parasitaires et infectieuses. Mais on découvre fréquemment de telles cirrhoses chez des indigènes vivant, du fait de leur situation sociale, à la mode européenne.

Aux Indes, Rezek (198) a signalé la fréquence de la cirrhose infantile se manifestant entre le sixième mois et la deuxième année. Le déséquilibre alimentaire, les épices y joueraient le principal rôle étiologique.

Notons encore comme une conséquence probable des états de malnutrition infantile : la fréquence des fibrolipomes traduisant la rupture de l'équilibre lipido-protidique.

Les *chéloïdes* spontanées ou le plus souvent cicatricielles ont fait l'objet d'une étude de Pales. Ces tumeurs du derme moyen, à la consistance élastique ou cartilagi-

neuse, de couleur tantôt hypo tantôt hyperpigmentée font en général leur apparition vers l'âge de vingt ans.

Denoix (87), au cours d'une prospection en Haute-Volta, signale la coexistence fréquente de chéloïdes et de corps thyroïdes anormaux. Le *goître* revêt, en Afrique tropicale une fréquence et une forme particulière. « Une « médication indigène du goître consiste à pratiquer sur la « demi-circonférence antérieure du cou, un grand nombre « de petites scarifications. Or, fait curieux, dans tous les « cas où coexistaient un goître ainsi traité et des *chéloïdes*, « ces dernières ne siégeaient jamais au niveau des scari- « fications cervicales. »

Le problème du cancer primitif du foie

Cette forme de néoplasme, il y a peu d'années considérée comme rarissime, apparaît à la lumière des recherches modernes comme un des cancers les plus fréquents dans certains pays tropicaux.

Cette fréquence est extraordinaire en Afrique du Sud. Chez les indigènes travaillant dans les mines d'or, Berman découvre 229 néoplasmes primitifs du foie sur 270 cas de tumeurs malignes, soit 90,5 %. Ce pourcentage, établi sur 2.796 cas de cancers chez les Bantous est encore de 50,9.

En Malaisie (80 % des tumeurs malignes), aux Indes, en Chine, aux Philippines, l'incidence du cancer primitif du foie apparaît également très élevée. Déjà en Afrique du Nord il est beaucoup plus fréquent qu'en Europe et, pour l'A.O.F., Denoix a donné des chiffres comparables à ceux de Berman pour l'Afrique du Sud.

Remarquons que la zone tropicale américaine semble épargnée : la période de « malnutrition » y est moins longue et moins sévère, la cirrhose infantile à peu près inconnue.

Des statistiques de différents auteurs rapportées par Berman, il ressort que 80 % des cancers primitifs du foie s'observent chez des hommes et que leur apparition est précoce : de 20 à 35 ans habituellement.

En somme le cancer primitif du foie occupe, de par

sa fréquence, une place de première importance en pathologie tropicale et ce fait paraît indubitablement lié à la question du Kwashiorkor. Il semble maintenant démontré que la cirrhose précède l'éclosion du cancer hépatique et en constitue un terrain prédisposant.

A l'heure actuelle Seguy et d'autres auteurs pensent que les œstrogènes ne sont pas seulement secrétés par l'ovaire mais qu'ils représentent un stade métabolique des lipoïdes et du cholestérol en particulier. Dans le circuit physiologique de ce métabolisme se situent le cortex surrénal et le foie. A l'étage de celui-ci se réaliserait un des stades de transformation de l'œstradiol vers l'œstrone, œstrogéniquement peu actif. Ainsi se trouverait renforcé le cercle vicieux d'une véritable *maladie des œstrogènes* dont les lésions de sclérose et cancers seraient les conséquences. Le foie, premier viscère pondéral, richement vascularisé, paraît le premier organe à en souffrir.

Davies aboutit par une étude de pathologie comparée à l'hypothèse de bouleversement hormonal chez le Noir qui se rapproche de cette interprétation. En Ouganda, il est banal d'observer chez l'homme, accompagnant des altérations hépatiques, une féminisation de l'individu avec gynécomastie. En même temps l'atrophie testiculaire entraîne une diminution des androgènes et des cétostéroïdes.

S'il est formellement démontré que le déplacement du métabolisme du collagène vers la sclérose est un des aspects hormonal d'un trouble du métabolisme protidique, il faut avouer que cette *sclérose diffuse* est d'une fréquence considérable chez les Noirs. Nous pensons aux chéloïdes, aux scléroses pancréatiques et parotidiennes, aux goîtres qui ne sont peut-être que des manifestations topographiques plus accessibles d'un processus général.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La prédominance des troubles digestifs dans le Kwashiorkor a centré tout l'intérêt des pathologistes sur l'étude du tractus gastro-intestinal et des viscères annexes. Les évidentes modifications macroscopiques du foie ont accaparé l'attention sur ce viscère, puis sur le pancréas, aux dépens d'une étude histo-pathologique de tous les organes qui s'impose aujourd'hui.

Le foie. — Macroscopiquement il est le plus souvent augmenté de volume, de consistance ferme, de coloration jaune pâle ou chamois.

Auffret et Tanguy ont dosé les lipides et les protides dans le foie de cinq enfants morts de Kwashiorkor : ils ont trouvé les chiffres de 29,8, 21,32, 32,7, 38,1 et 6,26 grammes de lipides pour 100 grammes de tissu hépatique.

Meneghello et ses collaborateurs (171 b) ont fait des recherches analogues sur le foie de cinquante enfants dystrophiques. L'augmentation des lipides atteignait en moyenne 20 % du poids total du foie alors que le cholestérol ne dépassait par 1 %. Ces lipides de surcharge sont donc en majorité des triglycérides.

Histologiquement, on observe trois types de lésions : infiltration graisseuse périlobulaire, infiltration lymphocytaire, sclérose dont l'évolution a pu être suivie par des ponctions-biopsies répétées.

L'infiltration graisseuse : au début, de fines gouttelettes de graisse s'accumulent dans les cellules péri-lobulaires. En même temps que ces gouttelettes augmentent de volume, le processus évolue vers les zones centro-lobulaires.

A un stade avancé l'infiltration graisseuse atteint un tel degré qu'il devient presque impossible de reconnaître le tissu hépatique avec ses dispositions de parenchyme trabéculaire radié autour de la veine centro-lobulaire. On n'observe pas de dilatation des sinusoïdes, pas de pigments ferriques.

L'infiltration lymphocytaire : dans la zone portale et dans les portions périphériques des sinusoïdes on note une accumulation notable de lymphocytes et en moindre quantité d'éosinophiles.

La sclérose : les fibres du réticulum augmentent à la périphérie du lobule enserrant peu à peu les cellules parenchymateuses voisines qui s'atrophient et disparaissent.

Ces lésions de sclérose sont habituellement plus tardives que l'infiltration graisseuse. Il ne semble pas possible d'établir une relation de cause à effet entre ces deux altérations, indépendantes l'une de l'autre.

Lorsque l'état du malade s'améliore, l'infiltration graisseuse régresse du centre vers la périphérie du lobule : les gouttelettes graisseuses diminuent et disparaissent en vingt à trente jours et les cellules hépatiques fixent les colorants avec plus d'intensité.

Quant au processus de sclérose, plus lent semble-t-il à s'établir, les modifications histologiques qu'il entraîne sont définitives, ainsi qu'un certain degré d'infiltration lymphocytaire.

Vint en 1931 remarquait que presque toutes les pièces nécropsiques de foie d'africains montraient une nette délimitation des lobules par des bandes de tissu fibreux. Ce fait est un argument de plus en faveur de l'opinion de Trowell et de Davies qui pensent que la plupart des enfants d'Afrique passent par un stade, clinique ou non, de Kwashiorkor.

Un fait curieux signalé par Davies est que même en

l'absence d'une amélioration clinique de l'enfant la graisse disparaît progressivement des cellules hépatiques, cette régression de la stéatose paraît être en rapport avec l'ancienneté de la maladie.

Le pancréas. — A la théorie de WATERLOW, d'une maladie primitive du foie, succédait bientôt avec DAVIES une théorie d'atteinte primitive du pancréas. HARTZ donne une bonne description des lésions anatomo-pathologiques de cet organe (134).

La première altération histologique du pancréas est une atrophie des cellules acineuses avec diminution du nombre de grains de sécrétion. Les cellules constituant les lobules exocrines sont petites et de taille plus ou moins uniforme, leurs contours sont irréguliers, les grains de zymogène sont rares ou complètement absents. Parfois le protoplasme de ces cellules présente des vacuoles dont la nature du contenu n'a pu être déterminée.

Les canaux intercalaires, souvent difficiles à découvrir sur des préparations de tissu pancréatique normal sont ici très évidents. Leur lumière est étroite.

Une sclérose péri-acineuse, intratubulaire et périlobulaire s'installe, dissociant par d'épaisses travées fibreuses l'appareil exocrine du pancréas. A un stade avancé, de petites grappes cellulaires représentent les seuls vestiges des acini.

Les îlots de Langerhans offrent en général un aspect morphologique normal : ils paraissent augmentés par rapport aux acini, mais il est difficile d'apprécier si cette augmentation est réelle ou simplement relative.

VEGHELYI et ses collaborateurs signalent aussi la dilatation d'acini donnant alors une image de fibrose kystique. Ils ont réalisé expérimentalement chez des rats, par des régimes pauvres en protides des lésions pancréatiques semblables à celles qu'on observe chez l'enfant.

Les surrénales. — Elles ont été peu étudiées, tant au point de vue fonctionnel qu'au point de vue anatomo-pathologique. WATERLOW (265) signale seulement l'absence de diminution marquée des lipoïdes des cellules cortica-

les. La médullaire aurait un aspect microscopiquement normal

La muqueuse intestinale. — Les lésions de la muqueuse intestinale ont fait l'objet d'une courte note de STRANSKY (218) qui signale dans tous les cas examinés à l'autopsie une atrophie extrême de la muqueuse, atrophie entrant selon lui dans le cadre de l'atrophie générale des divers organes due à un apport insuffisant de protéines ou à une utilisation déficiente.

BERGERET (23) signale également ces lésions qui s'accompagnent parfois d'une réaction œdémateuse et d'une desquamation épithéliale.

Autres organes. — Les lésions existant au niveau des autres organes ont été peu étudiées : l'hyperplasie modérée de la *thyroïde*, avec diminution du colloïde a été notée dans un cas par WATERLOW; l'atrophie sévère du *thymus* est signalée par TROWELL et par WATERLOW. Décrites par GILLMAN, les altérations des *glandes salivaires* sont comparables à celles du pancréas : travées fibreuses enserrant des grappes acineuses dissociées; ces lésions de sclérose paraissent être définitives.

Par ailleurs, la dégénérescence hyaline basophile des muscles striés, celle du myocarde ont été rapportées dans quelques publications.

LES PARENTÉS MORBIDES DU KWASHIORKOR

Rappelons d'abord quelques notions sur les neuro-toxicoses, sujet d'actualité où se sont illustrés de nombreux pédiatres français.

Le nom d' « état neuro-toxique » a été proposé par Ribadeau-Dumas pour désigner tous les états baptisés par différents auteurs des noms de dyspepsie aiguë du nourrisson, diarrhée cholériforme, choléra infantile, toxicose.

En fait, et c'est le grand mérite des pédiatres français de l'avoir souligné, si cet état morbide possède des *étiologies nombreuses et dissemblables, il présente une véritable unité pathogénique.*

La toxicose représente le stade ultime et souvent fatal de nombreuses affections infectieuses, parasitaires ou toxiques du premier âge.

L'erreur habituelle des auteurs a été pendant longtemps, elle est encore parfois, de vouloir rattacher la toxicose à une étiologie univoque : En réalité, *conduit à l'état neuro-toxique l'incidence d'agressions non spécifiques répétées ou simultanées :* variation brusque de température, intervention chirurgicale, épisode infectieux banal, chez un organisme jeune, *aux métabolismes accélérés,* à une période où la disparition de l'immunité passive conférée par les anticorps maternels nécessite l'acquisition d'une immunité active, celle-ci se faisant par la mise en jeu de la lymphocytolyse, au fur et à mesure de l'hyperplasie du tissu lymphoïde.

Ainsi faut-il donner leur réelle valeur à l'intoxication alimentaire des auteurs allemands, à l'oto-antrite et aux épisodes morbides qui ont précédé la « catastrophe métabolique » qu'est la toxicose.

Le rôle du « *terrain* », généralement invoqué reste obscur. Cette notion pourtant est un point capital du problème. Czerny, Finkelstein on parlé de « constitution hydrolabile ». La toxicose apparaît chez les débiles, les allergiques, ce qui nous conduit à penser que l'étude étiologique de la toxicose ne commence pas à la naissance de l'enfant, mais doit remonter au début de la longue période de gestation, tenant compte des *facteurs maternels* susceptibles de retentir sur le produit de conception : carences, états morbides, agressions diverses.

★

Certaines maladies présentent, avec le syndrome du Kwashiorkor, des analogies frappantes : maladie cœliaque, sprue, pancréatite fibro-kystique.

Maladie cœliaque (96 et 156).

Le nom de maladie cœliaque fut introduit dans la littérature médicale par un médecin anglais, Samuel Gee, qui, le premier, la découvrit en 1888.

Cette affection, rappelons-le, débute de 2 à 6 ans, est caractérisée par une intumescence abdominale, des selles volumineuses et graisseuses, un syndrome progressif de dénutrition et un arrêt de croissance. A ces signes s'adjoignent peu à peu des symptômes dus à la perturbation des métabolismes : anémie de type varié, ostéoporose, atrophie et hypotonie musculaire.

Ce tableau clinique, nous le voyons, ne diffère essentiellement de celui du Kwashiorkor que par la présence d'une intumescence considérable de l'abdomen. Les altérations pigmentaires de la peau, la langue dépapillée, lisse et brillante, sont des signes fréquents dans la cœliakie. Les troubles nerveux et psychiques sont toujours notés; Glanzmann en fait la description suivante : « L'enfant perd

« sa joie de vivre, il devient schizoïde, introverti, timide, « farouche, trop tranquille... », puis sortant de son apathie « il éclate en violents accès de rage. »

Les chiffres de mortalité donnés par Rohmer en 1934 varient de dix à cinquante pour cent.

Andersen, en 1937, a montré que l'intolérance aux hydrates de carbone est le fait essentiel. Il la rattachait à une déficience d'amylase pancréatique. D'autres auteurs soutiennent qu'il n'y a pas d'insuffisance des ferments digestifs : ils ont trouvé normaux les sucs gastrique, pancréatique, la bile.

Il faut admettre en réalité l'existence d'un dysfonctionnement de l'absorption intestinale : nous retrouvons ici le rôle de la cortico-surrénale dont l'insuffisance trouble les processus de phosphorylation des hydrates de carbone, phase indispensable de leur absorption, les graisses pouvant traverser directement la paroi intestinale à condition d'être suffisamment émulsionnées.

Les découvertes anatomo-pathologiques de Schick et Wagner (203), celles de Lucksh et Sachs (162) dans la maladie cœliaque, rapprochent sans doute encore les deux syndromes, bien que dans l'un comme dans l'autre, les descriptions histologiques soient rares et incomplètes. Les auteurs précités ont observé des lésions de la surrénale, du pancréas, de la thyroïde, de l'hypophyse, et la disparition à peu près complète du système lymphatique du grêle.

Enfin, les indications thérapeutiques communes d'un régime protidique et polyvitaminique constituent un autre témoin de l'étroite parenté de ces deux affections.

La Sprue.

Les principaux caractères cliniques de la sprue ou diarrhée de Cochinchine sont une diarrhée chronique, abondante et graisseuse, un syndrome progressif de dénutrition, une anémie hyperchrome et mégalocytaire. Asthénie, glossite, œdème des extrémités complètent fréquemment ce tableau. Les œdèmes sont liés à l'hypoprotéinémie portant, comme dans le Kwashiorkor, sur la

fraction sérine, la fraction globuline étant au contraire augmentée.

Ici encore, les descriptions anatomo-pathologiques complètes sont peu nombreuses. Citons pourtant les études remarquables de Poursines et Dubarry (95) et la thèse de Beytout (34), préparée dans le service du Médecin-Lt-Colonel Gallais à Saïgon, en 1948 : parmi l'atteinte générale des différents organes, soulignons la régression aplasique du tissu lymphoïde, les lésions hépatiques de stéatose ou de cirrhose avec dégénérescence cellulaire, la raréfaction et la dislocation du tissu exocrine du pancréas.

Dubarry et Moretti (96) ont déjà souligné les nombreux points de similitude qui rapprochent la sprue et la maladie cœliaque : « Bien que, dans la règle, la sprue « soit la maladie de l'adulte, la cœliakie celle de l'en- « fant, il existe des faits de passage comme celui de l'ob- « servation de J. Boudouresque, où un adolescent de « 17 ans 1/2 présente une stéatorrhée dont il a ressenti « les premières manifestations dès l'âge de 2 ans.

« De même, la conduite thérapeutique dans la sprue « s'est modifiée dans le même sens que celle suivie dans « la maladie cœliaque... Aussi, s'il n'y a pas identité abso- « lue entre la sprue et la maladie cœliaque, nous admet- « tons avec Thaysen, Marfan, Boudouresque et d'autres « auteurs, qu'elles puissent s'inclure dans le même cadre « des stéatorrhées. »

La fréquence d'apparition de la sprue chez des sujets à antécédents colitiques (Manson-Bahr et Willoughby notent 40,5 % d'antécédents intestinaux, dont trente-deux pour cent d'amibiase confirmée dans une statistique sur deux cents cas) semble montrer le rôle étiologique de ces troubes colitiques dans la sprue comme dans le Kwashiorkor.

Dubarry et Moretti rapprochent également de la sprue l'anémie de Biermer. Nous les citons largement :

« La fréquence de la glossite et des altérations san- « guines dans la sprue conduit tout naturellement à éta- « blir un rapprochement avec l'anémie de Biermer bien

« que l'anémie pernicieuse dans sa forme habituelle ne « détermine pas de stéatorhée mais une diarrhée banale « inconstante... Ainsi que RHOADS l'a signalé, dans les « cas où existe une anémie macrocytaire, l'aspect de la « moelle osseuse est identique à celui de l'anémie perni- « cieuse.

« Si la diarrhée biermérienne ne revêt pas le caractère « massif de la sprue, elle peut, dans certaines formes, « atteindre une intensité telle qu'il est impossible de tran- « cher le diagnostic. SUAREZ a vu cette diarrhée présenter « les mêmes caractères que dans la sprue. »

DUBARRY et MORETTI signalent encore l'hypochlorhydrie habituelle de la sprue, l'aspect gastroscopique identique des deux affections : celui d'une gastrite atrophique qui fait partie de « l'atrophie inflammatoire des muqueuses digestives » de P. CHEVALLIER.

Soulignons également que si l'étiologie de l'anémie de BIERMER reste obscure, les antécédents de maladie infectieuses aiguës, des états hémorragiques, des troubles gastriques et intestinaux, la bothriocéphalose et l'ankylostomiase ont été invoqués. Les grossesses et allaitements répétés, dont le rôle avait été souligné par BIERMER, représentent un autre facteur étiologique. Selon DUBARRY et MORETTI, l'anémie de BIERMER entre dans le cadre des maladies par carence, d'abord alimentaire, puis d'absorption.

Et si le chapitre anatomo-pathologique est restreint par la plupart des auteurs à l'étude des modifications sanquines, MOUQUIN (175) note cependant la fréquence dans le foie, à côté des lésions d'ordre hémolytique, d'une infiltration graisseuse périportale. Rappelons aussi l'existence, connue depuis longtemps, de l'association anémie de type pernicieux-cirrhose. L'étiologie de ces formes de cirrhoses réside en la combinaison de carences d'origine endogène et exogène multiples, parmi lesquelles figurent en premier lieu la carence en acides aminés, acide folique, vitamines C, B2 et B12 (OLIVIER-PASCUAL, 182).

Notons enfin l'effet thérapeutique sur ces affections des vitamines B2 et surtout B12.

Fibrose kystique du pancréas.

Cette maladie présente avec le Kwashiorkor, par ses caractères cliniques et anatomiques, une parenté certaine.

Il s'agit, en effet, d'une affection de l'enfance se manifestant par un arrêt de croissance associé à un degré variable d'hypotrophie et par des troubles digestifs graves. L'hépatomégalie, des phénomènes d'épidermolyse sont parfois notés. L'hypoalbuminémie paraît être un élément humoral constant.

Au point de vue anatomo-pathologique, une stéatose hépatique massive est peut-être la conséquence des lésions pancréatiques : on observe, en effet, une raréfaction des acini. Ceux-ci sont parfois normaux, le plus souvent ils sont dilatés en kystes de taille variable, qu'enserre un réseau dense de sclérose.

Cette transformation kystique du parenchyme pancréatique a été signalée parfois au cours du Kwashiorkor. Veghelyi, par des régimes pauvres en protides, a réalisé expérimentalement chez le rat cette lésion anatomique.

LA STEATOSE HEPATIQUE

La stéatose hépatique est considérée par certains auteurs comme la clef de voûte du problème du Kwashiorkor à un point tel qu'ils donnent à cette affection le nom de ce caractère biochimique (« Fatty liver disease »). « The first to appear, the last to disappear, the cause of death and the precursor of cirrhosis » écrit WATERLOW qui, après une revue critique, précise sa pensée et dit ses conclusions : « It seems probable that the fatty change in the liver must be looked upon as the fundamental lesion. »

Il est de la plus haute importance d'analyser ce caractère avec un soin particulier. En fait, une étude extensive dont nous ne donnerons qu'un aperçu bref montre l'extraordinaire diffusion de ce processus en pathologie générale. Signalé dès le début du XIX[e] siècle par ANDRAL qui en remarque la fréquence chez les tuberculeux (1825), il est retrouvé chez les alcooliques par ADDISON (1835) qui en décrit parfaitement la traduction anatomique.

Nous étudierons tout d'abord les stéatoses nutritionnelles.

STEATOSES HEPATIQUES NUTRITIONNELLES

Syndrome de Pierre MAURIAC.

En 1930, Pierre MAURIAC (165) décrivait pour la première fois un syndrome apparaissant chez des enfants diabétiques, syndrome caractérisé par un ralentissement de la croissance, des troubles de la répartition des graisses donnant un « facies en pleine lune », et dont l'hépatomégalie représente le symptôme majeur, liée également à des troubles du métabolisme des glucides.

Le syndrome de Pierre Mauriac soulève ainsi un coin du voile qui entoure l'étiologie des cirrhoses graisseuses, parfois découvertes chez les diabétiques, ceux-ci étant souvent de gros mangeurs et de gros buveurs.

« Ces gros foies peuvent-ils dégénérer en cirrhose ? Je « l'ai cru; et j'ai même écrit, après avoir observé pendant « 10 ans un enfant de ce type, que l'hépatomégalie, après « des variations de volume, se fixait de façon définitive. « Or, je m'étais trompé, car dans le cas dont je parle, le « foie est peu à peu revenu à son volume normal, après « être resté volumineux pendant des années. Ce qui ne « veut pas dire qu'il ne soit pas atteint d'un certain de- « gré de cirrhose : mais seul l'examen histologique pour- « rait nous fixer. »

Cette hépatomégalie de l'enfant, avec troubles du métabolisme des glucides et des graisses, Pierre Mauriac la rapproche d'un fait expérimental qu'il observait avec E. Aubertin (164) : « Nous avions maintenu en vie pen- « dant seize mois, grâce à l'insuline, un chien diabétique « par pancréatectomie. Après des incidents divers, l'ani- « mal mourut : à l'ouverture du cadavre, on fut surtout « frappé par l'existence d'un gros foie. L'examen micros- « copique révéla, outre une dégénérescence graisseuse « hépatique prononcée, des lésions de néphrite paren- « chymateuse, avec tuméfaction trouble des cellules; le « glycogène ne fut malheureusement pas recherché. Un « cas semblable de dégénérescence du foie chez un chien « diabétique a été signalé par Fischer et Macleod; d'après « ce que nous avions constaté, il nous avait semblé que « l'on pouvait incriminer un défaut de sécrétion externe « du pancréas. »

Nous savons maintenant, depuis les travaux de Dragstedt, qu'à côté de l'insuline il existe un facteur pancréatique, dont la nature hormonale ou enzymatique est encore discutée, baptisé « lipocaïc », et que l'administration per os de pancréas cru empêche la dégénérescence graisseuse expérimentale du foie, réalisée chez le chien dépancréaté.

Cazal et Mirouze (57) ont récemment étudié par ponc-

tion-biopsies les altérations du foie au cours du diabète. La variété des types lésionnels observés, leur réaction à l'insuline et aux facteurs lipotropes permettent à ces auteurs, par une comparaison avec les diabètes expérimentaux, de suggérer que ces types correspondent à des origines différentes :

Origine pancréatique directe : foie à faible charge glycogénique avant insuline, à forte charge après, avec stéatose légère ou absente.

Origine surrénalienne : foie à forte charge glycogénique avant ou après insuline, riche en noyaux vacuolaires, avec stéatose légère cédant à l'insuline.

Origine hypophysaire : forte charge glycogénique, noyaux vacuolaires, stéatose périlobulaire intense résistant à l'action de l'insuline et des facteurs lipotropes.

Les hépatomégalies polycoriques.

En 1934, R. Debre, G. Semelaigne, Nachmansohn et Gilbrin (82), décrivaient sous le nom d'hépatomégalie polycorique un groupe nosologique d'origine congénitale, d'évolution chronique, de caractère parfois familial, apparaissant dans la première enfance, et caractérisé par une hépatomégalie considérable, un retard de croissance, une répartition anormale de la graisse de couverture, un développement irrégulier des masses musculaires, par des troubles du métabolisme des glucides et des lipides et la présence, inconstante, de corps cétoniques dans les urines.

Ainsi Debre et Semelaigne font entrer dans le cadre des hépatomégalies polycoriques non seulement les observations qu'ils rapportent — dont deux concernent en fait des syndromes de Pierre Mauriac, — mais aussi la « stéatose hépatique massive du nourrisson » qu'ils avaient précédemment décrite et la maladie glycogénique de Von Gierke.

Chez tous les enfants examinés par Debre et Semelaigne, l'hépatomégalie constitue le signe clinique capital. D'apparition lente et insidieuse, elle ne s'accompagne pas de troubles généraux ni fonctionnels. « Ce mode évolutif

« fait déjà présumer qu'il s'agit d'une maladie congéni-
« tale et non d'une hépatite infectieuse. »

La seule biopsie du foie pratiquée révélait une stéatose massive. Le syndrome biologique montre, chez ces malades, les troubles métaboliques portant sur les glucides et les lipides : augmentation importante dans le sang de la lécithine, de la cholestérine et des lipides totaux. Chez un enfant qui présentait un taux à peu près normal de lipides et de cholestérine, *les auteurs décelaient la présence dans les urines de corpuscules lipoïdiques biréfringents,* annonçant ainsi les relations vraisemblables de certaines stéatoses hépatiques avec des processus de néphrose lipoïdique.

Les troubles du métabolisme des glucides sont constants dans les hépatomégalies polycoriques, mais ils sont polymorphes. Chez certains malades, la glycémie élevée à jeun, la glycosurie passagère, l'élévation et la durée des courbes d'hyperglycémie après ingestion de sucre et injection d'adrénaline, signent le diabète pancréatique infantile. Dans d'autres cas, au contraire, l'hypoglycémie à jeun, la faible réaction hyperglycémique, l'hypoglycémie secondaire marquée apparentent le tableau à celui de la maladie de Gierke.

Récemment, Loubatières (161) a montré le rôle probable, dans la pathogénie de ce groupe nosologique, d'un trouble polyendocrinien, à l'origine duquel on doit envisager une altération fonctionnelle du lobe antérieur de l'hypophyse. Cet auteur s'appuie sur le fait que les sujets atteints d'hépatomégalie polycorique présentent des troubles observés dans les syndromes hypophysaires : nanisme, répartition anormale des graisses de couverture, hypertrichose ou raréfaction des poils en zones circonscrites.

En outre, la guérison habituelle au moment de la puberté, fréquemment tardive, est un fait d'importance : c'est à la faveur d'une crise endocrinienne que les troubles disparaissent.

Les travaux de Kepinov, la thèse remarquable de Mme Lamotte-Barillon aboutissent à la conclusion qu'une hormone hypophysaire glycogénotrope forme, avec l'adré-

naline, un couple hyperglycémiant et glycogénolytique dont l'action se montre antagoniste de celle de l'insuline.

Ce facteur glycogénotrope est présent dans le sang des sujets normaux. Il est à peine décelable dans le sang des enfants atteints d'hépatomégalie polycorique, qui présentent des réactions à l'adrénaline semblables à celles des animaux hypophysectomisés.

Pourtant, chez les chiens privés d'hypophyse, le volume et le poids du foie ne sont pas augmentés, sa teneur en lipides et glycogène restent sensiblement normaux.

Se basant sur ces faits, Loubatières envisage le rôle pathogénique d'un hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse : les expérimentations animales confirment, en effet, cette opinion : l'administration de doses répétées d'extrait total antéhypophysaire dans la cavité péritonéale d'un chien amène une augmentation de la teneur des cellules périlobulaires en graisses et en glycogène, et des faits analogues ont été rapportés chez le lapin, le cobaye et la souris.

Toutefois, remarque Loubatières, ces faits expérimentaux ne rejettent nullement la théorie admettant l'existence d'un effet glycogénolytique hypophysaire; mais cet effet glycogénolytique est normalement masqué par l'action glycogénoformatrice de l'insuline sur le foie; il n'y a pas, chez le chien dépancréaté, d'action glycogénoformatrice de l'extrait antéhypophysaire. La présence du produit de secrétion interne du pancréas constitue un facteur indispensable pour qu'apparaisse l'action glycogénoformatrice du lobe antérieur de l'hypophyse.

Par ailleurs, l'extrait alcalin du lobe antérieur de l'hypophyse, à doses répétées, produit une augmentation dans le sang des acides gras totaux, du cholestérol et des phospholipides.

En outre, elle provoque le passage dans les urines de corps cétoniques.

Plus récemment, Debre a étendu la notion de polycories à d'autres organes. Il donne des polycories la définition suivante : « Accumulation excessive d'un métabolite « normal dans les cellules nobles de certains organes,

« sous l'influence d'un trouble neurohormonal constitu-
« tionnel. » Ainsi, la néphrose lipoïdique devient une polycorie lipoïdique du rein.

L'importance dogmatique du syndrome de Pierre Mauriac et des polycories digestives de Debre nous paraît considérable par l'évidence pathogénique d'un mécanisme neuro-endocrinien hypothalamo-hypophysaire, quelles que soient les causes qui aboutissent à ces perturbations.

Maladie acétonémique.

Il nous paraît intéressant de rapprocher de ces affections *la maladie acétonémique.* Comme les polycories, cette affection survient habituellement entre quatre et douze ans; elle cesse toujours à la puberté. Fait important à signaler, cette maladie acétonémique particulièrement bien étudiée en Indochine par Poudeyroux et Billiottet (35) revêt, dans les régions tropicales une fréquence particulière chez les enfants blancs qui sont atteints beaucoup plus tôt et beaucoup plus gravement que dans les régions tempérées; elle prend très régulièrement l'allure d'une redoutable neuro-toxicose.

Vague (251) estime que ces vomissements acétonémiques de l'enfant appartiennent à la *dyshépatie lipidogène.* Nous pensons qu'elle entre également dans le groupe plus vaste des polycories.

Classiquement on distingue le foie en foie endocrine, aux fonctions métaboliques et anaboliques et en foie exocrine, ayant pour rôle la fonction biliaire.

Vague souligne qu'à la puberté, il se fait une dissociation entre les troubes anaboliques hépatiques et les troubles biliaires : l'enfant qui guérit des vomissements périodiques passe du premier versant au second, le retour à la normale des fonctions anaboliques étant ordinairement suivi de dystonie biliaire. Le rôle d'une crise hypophyso-surrénale à cette période de la puberté n'est pas douteux.

Depuis une quinzaine d'années, certains auteurs voient dans la maladie acétonémique un syndrome sans base

physiopathologique réelle. La cétose est un phénomène banal chez l'enfant au cours d'affections diverses : maladies fébriles banales, appendicite, colite, méningite, et selon Holt « les vomissements cycliques ne doivent pas « être considérés comme une entité morbide. » Pourtant, l'état acétonémique ne devient franc que chez quelques enfants, signant, par une instabilité humorale profonde, un trouble de l'ensemble des métabolismes.

L'atteinte du foie est constante, mais elle a été peu étudiée au point de vue histologique. Dans quelques cas, terminés exceptionnellement par la mort, on a pu procéder à une étude anatomique. « La lésion essentielle, qui « doit être considérée comme constante, est la dégéné- « rescence aiguë graisseuse du foie. » (Turquety, 248). Les reins présentent également des altérations évidentes : ce sont de gros reins blancs, avec des zones de congestion marquée au niveau des pyramides.

Foie alcoolique.

Les stéatoses et les cirrhoses du foie chez les alcooliques sont connues de longue date. Dès 1835, Addison invoque l'abus prolongé de boissons alcoolisées à l'origine des foies gras dont il décrit parfaitement les lésions anatomiques. Les travaux de Rokitansky, ceux de Hutinel, Sabourin, Lancereaux, Gilbert et Lereboullet, ceux plus récents des écoles de Montpellier et de Paris apportent, sur cette question, une accumulation de faits cliniques et expérimentaux qui ont abouti à une interprétation nouvelle de la pathogénie des stéatoses.

R. Cachera, M. Lamotte et Mme Lamotte-Barillon (44), ont récemment suivi, par ponctions-biopsies répétées, l'évolution histologique des stéatoses hépatiques chez les alcooliques. Cette étude leur a permis de dégager certains faits essentiels :

1° La stéatose constitue le substratum histologique habituel du gros foie alcoolique.

2° « L'extraordinaire tolérance clinique de ces altérations « hépatiques est le fait qui surprend le plus quand on « la compare aux aspects histologiques constatés. »

Gilbert et Lereboullet avaient déjà insisté sur ce caractère remarquable des surcharges graisseuses : leur latence.

3° Au cours de l'alcoolisme chronique, la sclérose apparaît plus tard que la stéatose.

Le développement d'ascite ne semble se faire que lorsqu'un degré notable de sclérose est associé à la stéatose.

4° Au cours des hépatites alcooliques sans signes cliniques de cirrhose, certaines anomalies de la protidémie sont habituelles, se résumant de la façon suivante : hyperprotidémie légère, hyperglobulinémie, hypoalbuminémie.

Les malades cirrhotiques présentent une hypoprotidémie : hypoalbuminémie considérable associée à une hyperglobulinémie, d'où une tendance à l'inversion du rapport albumine-globuline.

5° Au point de vue histochimique, les auteurs soulignent l'importance de la teneur du foie en glycogène, la stéatose ne paraissant pas troubler la formation du glycogène.

La tolérance cellulaire à la surcharge lipidique est un des points les plus frappants.

Le cytoplasme, refoulé à la périphérie, garde des propriétés tinctoriales normales.

Le noyau, très déformé, ne présente pas de signe de dégénérescence : il conserve sa chromatine, son nucléole et ses propriétés tinctoriales.

Dans quelques cas cependant, on peut noter des lésions dégénératives des cellules, d'ailleurs sans rapport avec le degré d'infiltration lipidique,

Mais en général, on doit admettre qu'il s'agit le plus souvent de *surcharge* graisseuse et non de *dégénérescence :* la tolérance clinique prolongée, l'absence de perturbations notables des tests d'exploration des fonctions hépatiques, l'aspect histologique de ces foies gras, la réversibilité « ad integrum » des altérations sont des faits qui obligent à admettre cette distinction, défendue dès 1919 par Gilbert et Surmont.

Rappelons quelques traits cliniques de l'alcoolisme chronique lorsque la phase latente est dépassée : ils signent la perturbation du métabolisme, particulièrement du métabolisme protidique. Les alcooliques qui ont atteint un haut degré d'imprégnation éthylique sont souvent *de grands amaigris*, sans que la relation entre stéatose hépatique et amaigrissement soit absolue.

Chez certains sujets, la diminution du poids corporel paraît en rapport avec une anorexie consécutive aux excès alcooliques, *anorexie souvent élective pour la viande*. A cette diminution et au *déséquilibre* de l'apport alimentaire, il faut ajouter la fréquence relative des troubles digestifs. Sur seize malades étudiés, Cachera, Lamotte et Mme Lamottte-Barbillon notaient quatre fois une achlorhydrie et sept fois une hypochlorydrie après histamine.

La gastroscopie révèle parfois des lésions de *gastrite atrophique*. Son existence était connue depuis longtemps ainsi que l'aspect carminé des muqueuses jugale et buccale, et la teinte particulière des téguments.

Dans quelques cas, on relève des degrés variables de leucocytose avec polynucléose, en l'absence de toute cause inflammatoire apparente.

Le rôle de l'apport protidique alimentaire apparaît encore être en jeu dans la charge du foie alcoolique en lipides, et doit nous amener à envisager la dénutrition dans le déterminisme des altérations hépatiques chez les alcooliques, sans rejeter pour cela une action propre de l'alcool qui n'est plus à démontrer. Les apéritifs, les liqueurs, les cocktails ont, de nos jours, introduit dans tous les milieux sociaux les différentes formes de l'alcoolisme. La cause principale des cirrhoses est sans doute l'apéritif.

Les études récentes et particulièrement documentées des Ecoles Parisienne et Montpellieraine aboutissent en fait à une révision du concept des stéatoses. *Elles démontrent clairement que l'infiltration graisseuse est une surcharge métabolique et non une dégénérescence dont les limites se trouvent aujourd'hui singulièrement diminuées.*

Néphrose lipoïdique.

Parmi les maladies des métabolismes, rappelons encore quelques caractères de la néphrose lipoïdique.

Epstein, dès 1917, soulignait la coexistence d'un œdème marqué, d'une grosse albuminurie et d'une hypoprotéinémie, avec tendance à l'inversion du rapport albumine-globuline. Il notait, en outre, la valeur thérapeutique du régime protidique associé à l'opothérapie thyroïdienne.

Dans sa forme « pure », la néphrose lipoïdique ne s'observe guère que chez les jeunes enfants. L'étiologie et la pathogénie de cette affection ont soulevé des problèmes comparables à ceux du Kwashiorkor; des causes infectieuses, toxiques, parasitaires (ankylostomiase, paludisme) ont été invoquées et ne sont plus discutées.

Les rapports avec le paludisme ont été particulièrement bien établis en Indochine par Ragiot et Fabry.

Ribadeau-Dumas a montré qu'un tableau plus ou moins complet de néphrose lipoïdique peut relever de carences alimentaires; Falta fait jouer le rôle essentiel à la carence protidique.

Au point de vue anatomo-pathologique, les lésions rénales sont habituellement les seules étudiées. Dans une publication récente, Pasteur Vallery-Radot a signalé, chez un malade atteint de néphrose lipoïdique et présentant des crises douloureuses abdominales, des altérations histologiques du pancréas : un fragment biopsique révélait une sclérose extensive avec destruction et dislocation des lobules glandulaires.

L'infiltration graisseuse du foie est certainement fréquente au cours de cette affection. Mais les auteurs, en général, ne s'y arrêtent pas.

Aubry et ses collaborateurs (7) ont dernièrement rapporté quatre observations intéressantes : un premier malade, présentant un syndrome biologique net de néphrose lipoïdique pure, fait une suppuration au membre inférieur gauche; évolution fatale. L'autopsie montre un gros foie (1.400 g.). L'étude histologique révèle une stéatose périlobulaire importante, un infiltrat lymphocytaire et des

images de sclérose. Aubry souligne que cette stéatose ne s'accompagnait d'aucun signe clinique. La thyroïde présente des lésions de sclérose et des vésicules dilatées à épithélium aplati.

Dans un autre cas mortel (incidence d'une péritonite) on notait la présence d'un foie scléro-graisseux, d'un cœur gros et scléreux et une lipomatose du colon.

Les ponctions-biopsies du foie ont montré la fréquence, dans la néphrose lipoïdique, de l'infiltration graisseuse.

Les poumons et les surrénales peuvent également être infiltrés de graisse. Toutes ces altérations disparaissent sans séquelles chez les sujets guéris, comme l'a montré Pasteur Vallery-Radot, chez une femme décédée ultérieusement au cours d'une crise d'asthme.

La néphrose lipoïdique apparaît donc comme un trouble des métabolismes, étroitement liés, des protides et des graisses, trouble dont les facteurs étiologiques qu'ils soient infectieux, parasitaires, toxiques ou alimentaires, ont ceci de commun : la perturbation du métabolisme protidique.

La participation de la plupart des glandes endocrines est probable. Epstein mettait au premier plan le rôle de la thyroïde. Le syndrome biologique de la néphrose lipoïdique permet de penser qu'un mécanisme hypophyso-surrénal n'y est pas étranger : A. R. Rich, après une expérimentation portant sur 57 lapins mâles albinos, constata que l'administration journalière de cortisone déterminait une lipémie accentuée et une apparition de dépôts graisseux très nettement visibles dans le foie (200).

Olmer (183) a décrit les atteintes polyviscérales dans deux cas mortels d'intrication néphrite, amylose, néphrose lipoïdique, *chez des tuberculeux pulmonaires;* l'autopsie révélait une importante infiltration graisseuse du foie.

L'intérêt de la néphrose et des perspectives qu'elle ouvre dans ce chapitre des stéatoses métaboliques est triple.

1° Ainsi que le montre Olmer, *la notion de pathologie d'organe est dépassée.* En fait, quand on considère de près les stéatoses hépatiques, on constate que *le processus lipidogène déborde le foie.* Ce processus est

évident dans les *Polycories*, comme dans *les néphroses*, comme dans la lipodystrophie intestinale... etc.

Il s'agit de *pathologie métabolique.*

2° La néphrose lipoïdique et la stéatose qui peut en résulter relèvent probablement de la même « *lésion métabolique* » que les autres stéatoses, mais ne peut être considérée *comme une réaction spécifique.* Son étiologie est, en effet, très variée. Et en ce qui nous concerne, il est indubitable que certaines affections tropicales son susceptibles *d'y conduire, et le paludisme en particulier.*

3° Quelle que soit son étiologie, *la néphrose lipoïdique bénéficie d'un traitement mixte endocrinien et protidique.*

Par ses caractères, la néphrose lipoïdique représente une transition précieuse entre les stéatoses purement nutritionnelles et les stéatoses *infectieuses* et *parasitaires.*

Steatoses parasitaires et infectieuses

Le Paludisme.

On sait la fréquence chez les paludéens des altérations de la glande hépatique. Mais la complexité des facteurs en jeu (alcoolisme, affections surajoutées...) a conduit certains auteurs, notamment une grande partie de l'Ecole italienne à mettre en doute l'existence des cirrhoses paludéennes classiques.

Les lésions observées sont variables : tantôt c'est une hépatite simple avec gros foie pouvant ou s'accentuer, ou évoluer vers l'atrophie, sans cirrhose. Histologiquement, certains lobules apparaissent atrophiés, d'autres hypertrophiés. En bordure des lobules s'accumulent des pigments palustres, et on note habituellement une légère réaction conjonctive.

Tantôt c'est l'hépatite cirrhogène classique, défendue par l'Ecole d'Alger : foie atrophique, de coloration variable, à surface lisse ou chagrinée, de consistance ferme.

Au microscope ce foie révèle une cirrhose le plus sou-

vent annulaire et périportale avec infiltration lymphocytaire, néocanalicules, et quelques plages de nécrose centrolobulaires. On note également la présence de pigment ocre dans les cellules hépatiques.

C'est également l'Ecole d'Alger qui a signalé, au cours de ces dernières années, l'existence de syndromes typiques de néphrose lipoïdique au cours du paludisme.

Teltcharov a étudié dans 45 cas, au moyen de ponctions-biopsies répétées, les modifications hépatiques chez des paludéens au cours d'accès de fièvre tierce. Outre une infiltration périvasculaire lymphoïde, il note une tendance marquée à la fibrose et une réduction de la teneur en glycogène. Dans le paludisme récidivant ou chronique, l'étude du mésenchyme montre une certaine tendance à la fixation des éléments mobilisés; on voit apparaître des éléments fibreux ou symblastes. Les cellules de Kupffer, chargées de pigment malarien sont par endroits atrophiées, ailleurs hypertrophiées. Des biopsies successives révèlent une *tendance manifeste à la fibrose.* Le parenchyme montre habituellement une *infiltration lipidique* marquée tant au centre qu'à la périphérie du lobule, infiltration attribuée par plusieurs auteurs à l'hypoxémie formée aux dépens d'une stase sanguine.

Amibiase.

La souffrance du foie est une réalité clinique incontestable et bien étudiée au cours de l'amibiase. Mais les lésions éventuelles du parenchyme hépatique sont encore peu connues.

Quelques auteurs ont étudié les lésions du foie sur des pièces nécropsiques. Craig (74) en 1904 rapporte sur 120 autopsies pratiquées sur des amibiens décédés d'affections intercurrentes, 20 cas de dégénérescence graisseuse et 4 cas de cirrhose : infiltration leucocytaire et sclérose jeune. En 1938, Palmer (184), sur 18 autopsies note cinq fois une dégénérescence graisseuse, six fois une sclérose des espaces portes, trois fois la présence de néocanalicules biliaires, quatre fois une infiltration lymphocytaire. Il

s'agissait, remarquons-le, de sujets décédés d'affections intercurrentes.

Les ponctions-biopsies du foie constituent un mode d'exploration susceptible de nous éclairer d'une manière plus exacte sur les altérations hépatiques des amibiens en dehors de toute autre affection et permettent d'en suivre l'évolution.

Dans une thèse préparée au Laboratoire de Médecine Tropicale, DESNUES (89), rapporte quatre observations d'amibiens chez lesquels furent pratiquées des biopsies du foie; dans tous les cas, le foie présente des altérations histologiques : infiltration lympho-histiocytaire, lésions de sclérose, raréfaction de glycogène; ces mêmes altérations sont obtenues expérimentalement chez six chatons par injection intra-iléale d'amibes. Cette étude de DESNUES nous montre donc que la stéatose hépatique n'apparaît pas chez des amibiens en dehors de toute complication, ce qui n'exclue pas un rôle de l'amibiase dans les stéatoses découvertes par d'autres auteurs; mais ces stéatoses semblent relever en réalité d'une étilogie non univoque.

Ankylostomiase.

CALMETTE avait remarqué que, chez l'enfant, l'ankylostomiase peut entraîner un ralentissement et même un arrêt complet de la croissance. Rappelons la fréquence de cette affection dans l'étiologie du Kwashiorkor; mais il est difficile d'établir si cette parasitose est capable, en l'absence de tout autre facteur, d'entraîner ces troubles de croissance. Il nous paraît particulièrement intéressant de souligner que la présence d'ankylostomes dans la lumière intestinale n'entraîne pas, chez tous les sujets, de manifestations morbides : l'ankylostomiase apparaît en fait sur un terrain prédisposé par des carences alimentaires ou des affections débilitantes.

L'ankylostomiase entraîne rapidement une carence en amino-acides, carence dont l'hypoprotéinémie et les œdèmes sont les témoins habituels, et que vient bientôt compliquer une anémie de type pernicieux.

Parmi d'autres altérations anatomiques, le foie se mon-

tre constamment atteint. Il est petit, jaunâtre, pâle et friable et présente un état de dégénérescence graisseuse affectant surtout la périphérie du lobule. La sclérose du pancréas est habituelle. .

Schistosomiase.

La ponction-biopsie du foie systématiquement appliquée à la bilharziose à Schistosoma Mansoni par Jansen au Congo belge, est venue confirmer ce que les biopsies, lors de splénomégalies à des stades avancés avaient permis à Blanc de constater : il existe une infiltration granulo-graisseuse très précoce des cellules parenchymateuses, des lésions de sclérose légère ou des lésions cirrhotiques avancées et nettes.

Tuberculose.

Dès 1829, Andral signalait la fréquence de la stéatose, lésion habituelle du foie des tuberculeux. De nombreux auteurs, dans le courant du siècle dernier, en étudièrent l'aspect histologique et considérèrent l'infiltration graisseuse comme une *lésion cachectique sans spécificité*. Mais bientôt la découverte du bacille de Koch attira l'attention vers les granulations et tubercules, lésions spécifiques tuberculeuses et les travaux antérieurs sombrèrent pendant quelques années dans l'oubli.

La thèse d'Aubertin (6), en 1922, constitue une remarquable mise au point de cette question, d'où se dégagent clairement les problèmes essentiels.

E. Aubertin souligne déjà l'usage abusif du terme de « dégénérescence » étiquetant habituellement la présence, dans la cellule hépatique, de gouttelettes graisseuses : « La « stéatose du foie n'est pas à proprement parler toujours « une dégénérescence... Très souvent, et plus souvent « même, elle est une infiltration. »

En fait, l'intégrité du noyau, l'absence de signes de désintégration cellulaire sont de règle au cours de ces stéatoses et si, comme le soutenait Aubertin, la constatation d'une insuffisance fonctionnelle du foie chez un tuber-

culeux est de fâcheux pronostic, il est remarquable que des altérations histologiques importantes n'aient pas de traduction clinique, et que les épreuves d'exploration montrent en général l'intégrité fonctionnelle du foie.

Histologiquement, l'infiltration graisseuse a une prédominance périportale : les cellules apparaissent distendues par une volumineuse goutte de graisse refoulant à la périphérie une mince couche protoplasmique et un noyau déformé, mais qui conserve sa chromatine et ses nucléoles. Ce n'est qu'exceptionnellement, alors que la graisse a envahi la totalité du parenchyme, que l'on peut observer des images de dégénérescence nucléaire.

Des études chimiques de ce foie, volumineux et pesant de deux à trois kilos, de couleur chamois pâle et uniforme à la coupe, tachant de graisse le papier, ont montré que les lipides représentent jusqu'à soixante-dix pour cent du poids de tissu sec. Parallèlement à cette augmentation des graisses se produit une diminution des protéines.

Quelle est donc la signification biologique de ces altérations ? Aubertin affirmait déjà l'origine double, périphérique et locale de la surcharge graisseuse : D'une part en effet « la graisse qui se trouve en excès dans le foie ne « vient pas de ce foie, mais lui arrive par circulation san- « guine, prélevée qu'elle est sur les réserves de l'organis- « me », ce qui est prouvé, selon Gilbert et Surmont, par l'importance proportionnelle de la transformation adipeuse du foie à la quantité de graisse initialement contenue dans les dépôts périphériques, et par le fait que la graisse trouvée dans le foie est identique à celle des réserves adipeuses de l'économie.

D'autre part, écrit Aubertin, « il est un fait qui, nette- « ment visible dans la stéatose phosphorée expérimentale « du rein, de la rate et du poumon, doit nous induire à « penser qu'il en est de même au niveau du foie... L'ana- « lyse chimique de ces derniers organes montre, en effet, « que la quantité de graisse y contenue n'est pas augmen- « tée, ou même est inférieure à la normale alors que la « stéatose est histologiquement évidente. De plus, cette « graisse est beaucoup plus facilement extractible qu'à

« l'état normal, et ceci amène à penser *qu'une certaine « quantité de graisse dissimulée normalement dans le « protoplasma cellulaire peut, sous l'influence de pro- « cessus morbides, sans augmenter, devenir simplement « histologiquement évidente.*

« Il faut encore marquer qu'à côté de l'atteinte des cel- « lules hépatiques dans la stéatose, le tissu interstitiel « réagit aussi... » et que la « réaction lympho-conjonctive « évoluera secondairement vers la sclérose. »

Dans une récente revue de la question, Loeper et Mozziconacci (160) envisagent le foie gras des tuberculeux comme l'expression *d'une surcharge*, s'opposant à la théorie classique qui, depuis Virchow, considérait l'accumulation anormale de lipides dans le foie comme une dégénérescence graisseuse des cellules.

Il semble qu'à la lumière d'observations et d'expérimentations nouvelles, l'on doive revenir à la notion de non-spécificité du foie gras des tuberculeux : cette infiltration graisseuse semble être le fait d'une carence en acides aminés « lipotropes » : l'administration de ces substances arrête et fait même régresser cette stéatose, indépendamment de l'évolution des lésions pulmonaires (Giraud et Cazal).

Cette carence, dûe à une surconsommation protidique de l'organisme dans ce conflit immunologique ralentit la synthèse des phospholipides, d'où impossibilité pour le foie de métaboliser les graisses qui lui parviennent en quantité accrue des dépôts périphériques, et de maintenir, sa « constance lipoïdique ».

Quant aux lésions spécifiques du foie, elles reconnaissent un mécanisme différent : Grundland et ses collaborateurs y voient le résultat d'un regroupement des graisses protoplasmiques autour des lipides du Bacille de Koch. Les cénapses sont rompues par le contact prolongé des lipides bacillaires dont l'affinité pour les graisses du protoplasme est plus forte que celle des protéines.

Fièvre typhoïde.

Il est fréquent d'observer la stéatose hépatique au cours de la typhoïde. Dans les formes moyennes le foie, d'abord congestif, prend peu à peu un aspect pâle correspondant à une infiltration graisseuse périlobulaire. Dans les formes plus sévères certaines cellules subissent une dégénérescente hyaline; ou bien l'on observe une infiltration graisseuse massive du parenchyme.

Le rôle de la toxine éberthienne fut mis en évidence par les recherches de Chantemesse et celles de Roger, dans le mécanisme de la stéatose.

A côté du rôle le cette toxine, celui de la carence protidique est manifeste dans le déterminisme du foie gras et de l'atrophie musculaire.

Laroche (150) a récemment attiré l'attention sur la véritable complication que représente cette carence protidique. Il distingue trois périodes pour le métabolisme azoté :

— Une période de grand catabolisme azoté, correspondant à la phase fébrile, cette déperdition azotée étant fatale à cette période; ce sont les réserves musculaires et hépatiques qui sont utilisées et l'excrétion azotée atteint dix grammes par jour.

— Dans une phase intermédiaire, la balance azotée s'équilibre. Dès cette période l'alimentation du malade doit être suffisamment riche (1.700 calories dont 70 grammes de protides).

— Le début de la troisième phase anabolique, est marquée par l'apparition brusque de la faim. A ce moment la tolérance de l'organisme permet des régimes de 4.000 calories avec une dose de 140 g. de protides. Dans ces conditions on a pu voir la courbe de poids du convalescent s'élever de 500 g. par jour pendant 15 jours.

Dans la typhoïde en effet, les troubles digestifs, la lutte de l'organisme contre l'infection, entraînent un état de dénutrition azotée que le régime alimentaire classique lui-même ne tardait pas à aggraver.

A côté des farines lactées, du lait, des jus de fruits, les

viandes doivent entrer dans le régime dès la troisième période, et certains ont même pu en donner en pleine période fébrile sans provoquer d'accident. Les hydrolysats de protéines ont été utilisés avec les meilleurs résultats.

Autres maladies infectieuses.

En fait l'infiltration graisseuse du foie paraît être un phénomène extrêmement banal au cours de la plupart des maladies infectieuses. Parfois la toxine microbienne paraît avoir une action directe sur la cellule hépatique, agissant probablement sur les cénapses lipoprotidiques qu'elle rompt en s'unissant à l'un de leurs constituants. Mais nous savons que la simple mise en jeu du « syndrome général d'adaptation », par un hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse, suffit à accélérer la mobilisation des lipides des dépôts périphériques vers le foie où ils viennent s'accumuler. Ainsi l'infiltration graisseuse du foie a-t-elle été signalée au cours de l'*appendicite*, des *brucelloses*, de l'*infection puerpérale* et de la *diphtérie*.

Steatoses toxiques

Nous serons brefs sur ce chapitre. Nombreuses sont les substances capables de provoquer des stéatoses hépatiques massives. Nous avons assez longuement étudié les stéatoses *alcooliques*. Rappelons l'action du *chloroforme*, du *tétrachlorure de carbone*, du *bromure de méthyle* et du *trinitrotoluène*. Il est curieux de constater que ces substances sont des *solvants des graisses*, que l'altération hépatique paraît remarquablement régressible à condition d'un apport massif de substances lipotropes. « Le premier cas, « désormais classique, est sans doute celui de ce pilote « de la R.A.F. ayant absorbé 40 cc. de tétrachlorure de « carbone, dose plusieurs fois mortelle, et qui fut guéri « en quelques jours après avoir reçu de la méthionine par « voie orale et intraveineuse. » (Gonnard).

Nous reviendrons à cette question en étudiant les stéatoses expérimentales réalisées chez des animaux, dans le chapitre suivant.

PATHOGENIE

I. — Les Protides dans l'Organisme

Les premiers auteurs qui découvraient la présence de protides dans l'organisme pensèrent alors qu'il s'agissait de substances inertes simplement destinées à assurer par leur présence quelques propriétés physiques, par exemple la viscosité du sang, et limitèrent le rôle des protéines tissulaires à celui d'une charpente dont la participation aux réactions chimiques de l'organisme paraissait peu probable.

La démonstration du rôle joué par les amino-acides libres du sang dans la nutrition azotée fit alors envisager un métabolisme double : un métabolisme protidique endogène, approximativement constant, et un métabolisme protidique exogène, très variable, influencé par le régime. Ce dernier, prépondérant et exclusivement énergétique, se traduit surtout par une excrétion d'urée en ce qui concerne l'azote des protides et par une excrétion de sulfates inorganiques en ce qui concerne le soufre de ces substances.

Quant au métabolisme endogène, il est selon Folin, traduit par une excrétion d'azote sous forme de créatinine et de soufre. Peu actif, ce métabolisme endogène serait limité au remplacement des protéines usées de l'organisme. Voigt n'a pu établir clairement si les différences entre les « protéines tissulaires » et les « protéines circulantes » étaient de nature chimique ou physique. Il admettait qu'il pouvait exister une transformation d'une catégo-

rie à l'autre, de telles transformations devant cependant être très lentes.

Les travaux de Whipple ont fait tomber ces conceptions en désuétude. Actuellement on considère comme suit les grandes lignes du métabolisme protidique : les amino-acides résultant de la dégradation digestive des protéines alimentaires *arrivent au foie et servent à synthétiser la majeure partie des protéines plasmatiques.* Ces dernières, ainsi que les amino-acides ayant échappé au filtre hépatique, se trouvent distribuées à toutes les cellules de l'organisme; une nouvelle synthèse s'effectue alors au stade cellulaire (protéines de structures, enzymes, hormones, réserves protidiques...)

Les Cénapses lipoprotéidiques. Leur importance est primordiale, non seulement par leur rôle physiologique, mais aussi par l'explication qu'elles peuvent fournir des lésions anatomo-pathologiques observées dans de nombreux troubles du métabolisme.

Presque tous les lipides sont insolubles dans l'eau et la plupart d'entre eux n'ont pas tendance à s'émulsionner ou à s'imbiber au contact de l'eau. Dans la cellule, où les colorants peuvent ne révéler aucune gouttelette de graisse, on trouve cependant des quantités considérables de lipides. Il doit donc exister des lipides dans la phase aqueuse limpide du protoplasme et dans les liquides de l'organisme.

Macheboeuf a montré que par leur liaison avec des protéides, constituant des cénapses, elles se trouvent dans un *état physico-chimique très particulier, qui les masque à leurs réactifs et modifie leurs propriétés physiques :* les lipides y sont en effet solubles dans l'eau et insolubles dans l'éther, les protéides sont solubles à froid dans l'alcool assez concentré.

En 1926, Ciacco montra que l'on pouvait colorer les lipides constitutifs d'un tissu animal par le Soudan III ou l'oxyde d'osmium, après destruction des protéides par un enzyme protéolytique qui « démasquait » les lipides cellulaires.

Rien ne permettait alors d'affirmer que l'association était due à une combinaison chimique typique. Macheboeuf avait d'abord employé le terme de « complexe lipoprotéidique » qui a une signification chimique précise. En 1936 il proposa le terme de « cénapse » pour désigner tous les produits biologiques résultant de l'union par des forces connues ou inconnues de deux ou plusieurs constituants de la matière vivante, union modifiant certaines propriétés des constituants, ce terme ne préjugeant rien du mode de liaison.

Blix, Tiselius et Svensson (1941), utilisant la technique d'électrophorèse de Tisélius ont séparé les quatre fractions protéiques primordiales : albumine, globuline alpha, globuline bêta et globuline gamma. Dans toutes ils ont trouvé des lipides, en quantité parfois considérable.

La stabilité des cénapses n'est pas uniforme. On peut distinguer deux groupes bien distincts de cénapses : les unes peu stables, les autres nettement plus stables, et ceci amène à penser qu'il existe deux types de liaisons différents.

Les recherches sur les cénapses sont encore à leur début et nous sommes ici dans le domaine des hypothèses sur leur nature. Quoiqu'il en soit, leur importance biologique est considérable : les propriétés des constituants de l'organisme sont modifiées, tant dans leurs caractères physico-chimiques que dans leurs caractères physiologiques.

1° Les enzymes se sont toutes montrées comme étant des cénapses formées par l'union à un protéide d'une substance non protéidique. Les deux constituants de l'enzyme, quand ils sont détachés, sont l'un et l'autre inactifs, mais la cénapse qu'ils forment est une substance d'activité biologique considérable, l'enzyme (exemple : ferment jaune de Christian et Warbourg, union d'un protéide et de la vitamine B2).

2° Les lipides constitutifs des protoplasmes sont masqués aux réactifs microchimiques habituels. Il faut pour les démasquer, dénaturer les protéides par un réactif coagulant, tel que l'alcool chaud, ou bien lyser les protéides par un enzyme protéolytique (Ciacco).

3° Les lipides du plasma sanguin influent considérablement sur l'ionisation des protéides auxquels ils sont liés. Ils sont donc un facteur important de la pression de Starling du plasma, facteur principal de la régulation des échanges d'eau et de sels entre les tissus et le sang au niveau des capillaires.

4° La spécificité des antigènes naturels est déterminée non seulement par leurs protéides mais aussi par les molécules non protéidiques qui leur sont liées, ces « haptènes » n'étant pas eux-mêmes capables de provoquer la formation en dehors de leur union en cénapses à des protéides.

Les réserves protidiques de l'organisme.

Des auteurs comme Liebig, Boussingault, Voigt et Pettenkofer qui ont introduit des méthodes exactes dans le champ d'investigation du métabolisme, ont été impressionnés par le fait que l'organisme du mammifère tend à conserver son « protein-content » dans les conditions alimentaires les plus diverses. Ainsi, l'ingestion d'une grande quantité de protides conduit rapidement à une élévation correspondante de l'excrétion azotée urinaire, tandis que le jeûne ou une carence protidique produit une réduction très marquée de l'élimination azotée.

Nous savons maintenant qu'une partie des protéines de l'organisme est particulièrement labile et rapidement utilisable en cas de besoin.

C'est dans le *foie* (granules pyranophiles), dans les *muscles* et dans la *peau* que l'on trouve ces protéines de réserve.

Il semble d'ailleurs artificiel de distinguer ces protéines de réserve des protéines constituantes tissulaires. Nous savons, en effet, les altérations que produisent sur ces organes des carences prolongées.

Les mécanismes d'utilisation des « réserves ».

Le catabolisme protéique des 11-corticostéroïdes porte sur les protéines des tissus lymphoïdes et plus accessoire-

ment du foie, alors que le catabolisme musculaire est surtout l'œuvre de la thyroïde.

Dans les cas d'urgence la néoglucogénèse se fait aux dépens des protéines tissulaires. Celles-ci sont d'abord transformées en acides aminés qui sont désaminés pour donner naissance, d'une part à de l'ammoniaque, et d'autre part à des corps cétoniques ou de l'acide pyruvique. Ces radicaux sont ensuite resynthétisés en glucose et en glycogène hépatiques. Le maintien du glycogène hépatique est donc la fonction essentielle de l'hormone protéinoglucidique.

Des études récentes ont montré l'action des hormones surrénales sur les tissus lymphoïdes. Ainsi le développement de l'hématologie moderne a permis de mettre en évidence dans la maladie d'Addison, des degrés variables de lymphocytose associée à une hyperplasie des tissus lymphoïdes. Dans la moelle osseuse on trouve fréquemment un grand nombre de follicules lymphoïdes en développement.

L'isolement de l'hormone hypophysaire adrénotrope et des différents stéroïdes corticaux a rendu possible une analyse expérimentale de l'action sur le tissu lymphoïde du cortex surrénal.

Ainsi l'hormone hypophysaire adrénotrope provoque l'atrophie du thymus, atrophie que l'on peut produire également par des injections d'extrait cortical ou des fractions stéroïdes. Selye en conclus que l'atrophie du thymus observée dans la « réaction d'alarme » était la conséquence d'une stimulation corticale par l'hypophyse, qui détermine d'ailleurs une régression générale des tissus lymphoïdes.

Inversement, on observe une hyperplasie lymphoïde chez les animaux surrénalectomisés recevant des doses de soutien de désoxycorticostérone, celle-ci étant sans action sur le tissu lymphoïde.

Dougherty et White ont proposé une nouvelle théorie selon laquelle la corticostérone et le « composé E » (cortisone) exercent une action directe sur les lymphocytes, les détruisant ou leur faisant expulser leur cytoplasme, amenant ainsi la libération des gamma globulines. Ce méca-

nisme sous la dépendance de l'hypophyse et de son hormone adrénotrope peut être mis en jeu par des stimuli variés et non spécifiques.

Le lymphocyte fut alors considéré comme « une glande mobile unicellulaire » (Ranvier) dont la sécrétion était la gamma globuline, la mort et la dissolution globulaire étant un autre mode de libération de gamma globulines. Les noyaux pycnotiques sont ingérés par des macrophages, dont le nombre augmente après injection d'hormone hypophysaire adrénotrope. Ce processus existe, moins marqué, à l'état normal.

Yoffey et Baxter ont noté la déplétion lymphocytaire du thymus et des ganglions lymphatiques sous l'effet de l'hormone adrénotrope, mais aucun signe de destruction lymphocytaire accrue. Il s'avère possible que l'évolution régressive de ces tissus lymphoïdes puisse s'expliquer par un autre processus que la lyse des lymphocytes : il pourrait y avoir seulement une augmentation de la décharge lymphocytaire. Mais la lymphopénie fréquemment observée ne semble pas concorder avec cette hypothèse, à moins que les lymphocytes ne quittent alors en grand nombre le courant circulatoire.

Les animaux décapsulés, maintenus en vie par la désoxycorticostérone pourraient produire des anticorps aussi facilement que des animaux normaux.

Au niveau de la peau, le catabolisme des protéines semble être sous la dépendance d'un 11-corticostéroïde, l'hormone protéinoglucidique ou « sugar hormon » d'Albright : l'administration de cortisone ou d'ACTH détermine chez le rat un amincissement de l'épiderme et des modifications du derme qui devient plus compact.

L'hypoprotéinémie par insuffisance d'apport. - -

L'hypoprotéinémie est une conséquence logique d'une carence alimentaire en principes nutritifs azotés.

Normalement l'homme a besoin d'une ration minimum de 80 g. de protides pour assurer son équilibre azoté. Si cette ration est diminuée l'organisme fait appel à ses réserves, le bilan azoté devient négatif. La prolongation de

cette carence fait apparaître une perte de poids corporel, le foie en particulier peut perdre jusqu'à quarante pour cent de ses protéines totales; graduellement s'installe l'hypoprotéinémie. Une baisse de la protéinémie de dix pour cent correspondrait à une perte d'environ 1 kg de protéines pour l'organisme tout entier.

A côté d'un minimum azoté quantitatif, il faut un apport suffisant de certains acides aminés indispensables. Leur défaut dans l'alimentation amènera rapidement l'hypoprotéinémie.

Certains aminoacides non indispensables sont synthétisés par l'organisme. Cette synthèse peut se trouver ralentie et entraîner des déséquilibres. C'est ainsi que la carence en cystine crée une augmentation des besoins en méthionine, acide aminé indispensable, nécessaire pour la synthèse de la cystine. Par ailleurs, l'apport alimentaire étant suffisant, l'hypoprotéinémie peut s'installer par suite d'un défaut de digestion, d'absorption ou d'assimilation.

L'hypoprotéinémie par excès de consommation.

Certaines grandes *périodes physiologiques* de la vie, où les métabolismes sont augmentés, se montrent particulièrement sensibles à une carence protidique : ce sont la *grossesse, l'allaitement,* et surtout la *croissance* du jeune enfant, période du métabolisme accéléré, de « fragilité métabolique ».

Dans les *états pathologiques,* il est frappant de constater les rapports étroits que la majeure partie des affections, tant médicales que chirurgicales, présentent avec le métabolisme protidique.

— Qu'il s'agisse de maladies hémolysantes, comme le paludisme, réalisant une véritable « fuite protidique », chronique, ou l'ankylostomiase.

— Qu'il s'agisse de maladies infectieuses ou parasitaires, dans lesquelles le mécanisme de formation des anticorps nécessite la mise en jeu d'une quantité appréciable d'éléments protéiques hautement spécifiques (tuberculose).

— Et particulièrement parmi ces maladies celles à *localisation digestive*, entraînant d'une part de l'anorexie, d'autre part une intolérance alimentaire, diarrhée, — celle-ci amenant une perte directe de protéines spécifiques par la leucocytorrhée —, vomissements (typhoïde). Le rôle que peuvent jouer les cénapses lipoprotéidiques dans les échanges d'eau et de sels entre sang et tissus a été mis en évidence par Macheboeuf et ses collaborateurs dans la néphrose lipoïdique.

— Qu'il s'agisse encore de maladies du métabolisme telles que diabète, vomissements acétonémiques, lipodystrophie intestinale.

— Qu'il s'agisse d'interventions chirurgicales banales, ou de la simple réparation d'une fracture.

Mais les variations du rapport albumine-globuline ne sont pas exclusivement l'effet de carence par insuffisance d'apport ou excès de consommation. On peut considérer le mécanisme de la régulation de l'équilibre albumine-globuline comme une expression particulière du « syndrome général d'adaptation » : l'organisme réagit à une agression par une production accrue des globulines de la sous-fraction gamma; le taux des albumines semble devoir s'adapter aux variations du taux des globulines, assurant le maintien d'une pression oncotique optima.

Les conséquences de l'épuisement protidique.

L'état de carence protidique observé dans le Kwashiorkor doit donc être considéré comme responsable, au moins partiellement, du ralentissement de croissance, de la fonte musculaire, des troubles trophiques cutanés, et de la visualisation des graisses hépatiques. Nous étudierons dans le chapitre suivant les autres facteurs en jeu dans la stéatose hépatique.

Quant aux *œdèmes*, ils semblent être la conséquence directe des modifications du taux des protéines plasmatiques.

Tayeau, dans une revue générale des hypoprotéinémies en a bien montré le rôle dans la genèse des œdèmes.

On avait signalé depuis longtemps la coexistence d'œdèmes et d'une diminution des protéines plasmatiques. Kohman démontrait bientôt que si l'on provoque chez l'animal une importante diminution du taux des protéines plasmatiques à la suite de saignées successives, on voit apparaître un œdème généralisé qui régresse et disparaît lorsque la protéinémie revient vers son taux normal. En clinique humaine on retrouve fréquemment associés œdèmes et hypoprotéinémie.

Starling avait déjà étudié le rôle de la pression osmotique des protéines plasmatiques dans les échanges d'eau entre le sang et les tissus. Il ne s'agit d'ailleurs pas à proprement parler d'une pression osmotique vraie, mais d'une pression oncotique (ou pression de Starling), dans laquelle interviennent les petits ions adsorbés sur les protéines; ces dernières ne se trouvent pas dans le sang (pH 7,5) à leur point isoélectique (albumine : 4,9; globuline : 6,0) et par conséquent présentent une certain degré d'ionisation, expliquant l'adsorption des ions de signe contraire.

Le parallelisme n'est pourtant pas parfait entre la pression de Starling du plasma et le taux de la protéinémie. Nous savons que la composition qualitative des protéines intervient, ainsi que la rupture possible des cénapses unissant protéine et substance non protéidique.

La fraction albumine exerce une action osmotique beaucoup plus grande que la fraction globuline, et ceci pour deux raisons :

a) la sérum albumine a un poids moléculaire deux fois plus bas que la sérum globuline. Or, le poids moléculaire se montre inversement proportionnel à l'effet osmotique.

b) la sérum albumine se trouve dans le sang à un PH beaucoup plus éloigné de son point iso-électrique que la sérum globuline ; elle est donc plus ionisée.

« Il en résulte que, si, dans un sérum déterminé, le quotient A/G est élevé, le rapport entre la pression osmotique et la teneur en protéines varie dans le même sens que le quotient A/G » (Govaerts, cité par Tayeau).

II. — Métabolisme des graisses

Notre intention n'est pas de faire de cette question une étude complète, mais seulement de rapporter quelques notions récentes qui éclairent la pathogénie de la surcharge graisseuse du foie.

La substance de ce chapitre est surtout empruntée à la remarquable étude synthétique de A. White (268). Elle fait ressortir l'importance des phospholipides dans le métabolisme des graisses, et celle de l'hypophyse et de la cortico-surrénale dans le contrôle de son mécanisme.

Digestion et absorption des graisses.

Sous l'action de la bile et des lipases, les graisses sont émulsionnées, puis hydrolysées dans la lumière du tube digestif. Les produits d'hydrolyse — glycérol et acides gras — sont resynthétisés pendant l'absorption à travers la muqueuse intestinale. Selon Sinclair un phospholipide spécifique occupe, dans la muqueuse intestinale, une position intermédiaire entre les acides gras résultant de la digestion et les graisses neutres que l'on retrouve dans la lymphe.

Acides gras $\rightleftarrows$ phospholipides $\rightleftarrows$ graisses neutres.

L'importance de la phosphorylation dans l'absorption des acides gras a été soulignée par Verzar. Un grand nombre d'expérimentations supportent la thèse d'une phosphorylation active des lipides, aussi bien que des hydrates de carbone, au cours de l'absorption intestinale de ces substances. En outre, ces travaux montrent que *le mécanisme de la phosphorylation est sous le contrôle hormonal du cortex surrénal.*

Gage et Fish ont montré que la graisse absorbée passe dans le sang sous forme de petits globules qu'ils ont appelé « chylomicrons ». Frazer en confirme l'existence et pense qu'il s'agit essentiellement de glycérides unis à une globuline. Ces chylomicrons ont en effet une tendance maximum à floculer à pH 4,8 à 5,2, point isoélectrique des protéines plasmatiques. Par l'administration de paraf-

fine suffisamment émulsionnée, FRAZER montre en outre que des *graisses non hydrolysées peuvent franchir la barrière intestinale.*

Transport des lipides dans le sang.

Après l'absorption intestinale, soixante à soixante-dix pour cent des lipides passent dans la lymphe, le reste passe dans la circulation porte.

Suivant la voie utilisée, les lipides iront au foie ou aux tissus.

Dans des conditions normales, l'ingestion de lipides alimentaires provoque une augmentation passagère de la lipémie. Ces lipides sont essentiellement constitués par des graisses neutres, des phospholipides type choline et, en moindre quantité, par des esters du cholestérol.

Les graisses dans l'organisme.

Les acides gras absorbés vont subir plusieurs types de transformations :

1. — transformations au niveau du foie,
2. — oxydation,
3. — mise en dépôt comme graisse corporelle.

Le foie et le métabolisme des lipides.

Normalement, le foie frais contient environ cinq pour cent de lipides, mais cette quantité est essentiellement variable. Ce sont des phospholipides et des graisses neutres, normalement masquées aux colorants par leur union en cénapse à des protides. La cellule hépatique contient également de faibles quantités de cholestérol.

L'utilisation des isotopes a permis de mettre en évidence la grande activité exercée par le foie dans le métabolisme des graisses.

Dans des conditions pathologiques, la graisse peut augmenter considérablement dans le foie, représentant jusqu'à cinquante pour cent de son poids total.

Quoique les mécanismes de mobilisation des graisses vers le foie restent encore obscurs, des recherches relati-

vement récentes apportent au problème quelques éclaircissements.

Leathes et ses collaborateurs ont démontré expérimentalement le rôle hépatique de désaturation des acides gras. Ils ont administré des graisses à des animaux de laboratoire, puis, après un laps de temps convenable, ils ont déterminé l'indice d'iode des acides gras du foie. Cet indice est toujours plus élevé que celui des acides gras alimentaires, ce qui prouverait la désaturation des molécules d'acides gras par la cellule hépatique.

Une déshydrogénase agit sur les chaînes les plus longues des acides gras saturés type acide palmitique ou acide stéarique. Elle « déshydrogène » aussi les lécithines, qui contiennent ces acides gras. D'un intérêt considérable est le fait que cette déshydrogénase est complètement sans action sur les acides gras non saturés comme l'acide oléique, qui comprend une double liaison : ainsi des acides gras ayant plusieurs doubles liaisons (acide linoléïque et linolénique) ne peuvent être synthétisés par l'organisme et doivent obligatoirement lui être apportés par l'alimentation.

La nature de la participation active du foie dans le métabolisme des graisses peut être envisagée, et partiellement élucidée, par une étude des facteurs connus pouvant provoquer le dépôt de lipides dans le foie.

La production expérimentale de l'infiltration graisseuse du foie est en effet possible par des moyens nombreux et variés et permet l'étude des facteurs en rapport avec la déposition et la mobilisation des lipides du foie.

Nous pouvons les classer schématiquement en facteurs nutritionnels, en facteurs toxiques et en facteurs endocriniens.

1° *Facteurs nutritionnels :*

L'étude du facteur nutritionnel dans les stéatoses hépatiques dérive de l'observation princeps de Best : un régime riche en graisse et pauvre en protides détermine chez le rat l'apparition de globules graisseux dans les cellules

hépatiques. Le foie gras de l'oie est obtenu après gavage au maïs, graine riche en lipides et surtout en *glucides.*

En pathologie comparée, *la maladie de* DUREN — du nom de la ville rhénane où elle fut primitivement rencontrée — frappe les jeunes bovins et les vaches laitières, c'est-à-dire des animaux aux besoins protidiques accrus, alimentés presqu'exclusivement de *soja.* Elle constitue donc un exemple de déséquilibre alimentaire spécial, « dysprotidoprotidique » (R. FLORIO) puisque le soja est riche en protides. Le soja cru, qui renferme deux pour cent de méthionine, se comporte comme s'il en était dépourvu. L'administration de soja cru aux jeunes rats provoque l'arrêt de croissance et l'infiltration graisseuse du foie ; ces accidents sont prévenus ou guéris par la méthionine.

L'administration orale de cholestérol à hautes doses est un autre moyen de provoquer des foies gras.

2° *Facteurs toxiques :*

Nombreux sont les corps chimiques capables de réaliser des stéatoses hépatiques expérimentales : alcool, chloroforme, trinitrotoluène, tétrachlorure de carbone. Il est curieux de constater que ces substances sont des solvants des graisses, et que certaines ont la propriété de dénaturer les protéines, ce qui permet de penser qu'elles déterminent l'infiltration graisseuse du foie par une rupture des cénapses lipoprotéidiques protoplasmiques. Ces substances ont été fréquemment utilisées en laboratoire pour étudier l'effet des facteurs lipotropes sur les stéatoses ainsi réalisées.

3° *Facteurs endocriniens :*

Rappelons d'abord l'observation, faite par de nombreux auteurs, d'une infiltration graisseuse du foie chez le *chien dépancréaté,* maintenu en vie par l'insuline. Le même résultat est obtenu par la *ligature du canal pancréatique.* Ces observations ont été la base de récents travaux sur le rôle des facteurs pancréatiques dans le dépôt de graisses

au niveau du foie. L'administration de pancréas cru prévient cette infiltration graisseuse.

Les expériences d'injections d'extrait frais total de *lobe antérieur d'hypophyse* à l'animal normal, dans le but de créer un syndrome d'hyperfonctionnement hypophysaire, permettent de reproduire les symptômes fondamentaux qui constituent le syndrome d'hépatomégalie polycorique (Loubatières) : le volume du foie augmente considérablement ; les cellules sont dilatées par une surcharge considérable en glycogène et en lipides, apparaissant sous forme de gouttelettes dans la zone périlobulaire.

Enfin, récemment, Dicsfalusy, Kobernick et More chez des lapins, Baker chez des rats, Levin chez des souris, ont observé à la suite d'administration de doses faibles et répétées d'*ACTH*, une nette infiltration graisseuse du foie accompagnée d'une visualisation des lipides sanguins.

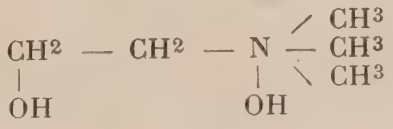
A. R. Rich, après une expérimentation portant sur 57 lapins mâles albinos maintenus à un régime équilibré, a obtenu les mêmes résultats par administration quotidienne pendant seize jours de faibles doses de *cortisone*.

Par contre, la *surrénalectomie* s'oppose à l'infiltration graisseuse expérimentale du foie.

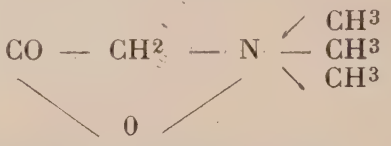
C'est donc par l'intermédiaire des surrénales que le lobe antérieur de l'hypophyse paraît accélérer le « turnover » des graisses.

Les facteurs lipotropes.

Dès ses premières observations sur les stéatoses nutritionnelles, Best démontrait l'action antistéatogène du pancréas cru. Il démontrait bientôt que la fraction phospholipidique du tissu pancréatique était responsable de cette action, et en 1932, l'efficacité de la lécithine était démontrée. Best et ses collaborateurs démontrèrent alors que la choline,



base azotée entrant dans la constitution de la lécithine, et son dérivé d'oxydation, la bétaïne



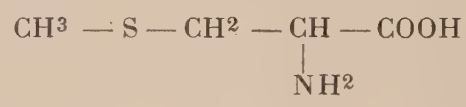
prévenaient l'infiltration graisseuse du foie d'animaux soumis à des régimes riches en graisse, en glucides ou en cholestérol.

Cet effet de la choline reçut le nom d'*action lipotrope*.

Poursuivant ses recherches, Best démontrait en 1935 la propriété identique de la caséine.

Channon reprenant cette étude, constate que le foie contient d'autant moins de graisses que la quantité des protides ingérés est plus grande : on pensa alors que tous les acides aminés possédaient cette action lipotrope. Mais Channon constatait avec surprise que les expériences faites avec la *cystine* donnaient des résultats inattendus : dans un régime riche en graisse, la cystine augmente le dépôt de lipides dans la cellule hépatique.

Tucker et Eckstein montrent l'action lipotrope de la méthionine



qui a donc, sous ce rapport, une action directement opposée à celle de la cystine. Cystine et méthionine sont des substances présentant de grandes similitudes dans leur métabolisme, et la cystine peut être synthétisée dans l'organisme à partir de la méthionine.

Selon Du Vigneaud et ses collaborateurs, la méthionine exercerait son action lipotrope en donnant des radicaux méthyle pour la synthèse de la choline, par une réaction de transméthylation. Cette conception se trouve corroborée par l'effet lipotrope d'autres « donneurs de méthyle » (Benard et Gajdos). C'est ainsi que la bétaïne, la méthylcystéine, le diméthylsulfure, la diméthyltéthine, la S-méthylthiourée, l'alpha-tocophérol, les méthylpurines comme

la caféine, la théobromine, la théophylline, peuvent plus ou moins protéger le foie contre la surcharge graisseuse.

L'importance de la choline réside en sa participation à la synthèse des phospholipides dont nous montrerons tout à l'heure le rôle dans le « turn-over » des lipides hépatiques.

La choline est normalement apportée par l'alimentation. Mais elle peut être également formée dans l'organisme si des groupes méthyle labiles sont présents. Ces groupes méthyle libres ne peuvent être synthétisés dans l'organisme mais ont une provenance extérieure. Ils peuvent être transférés à certains composés par un processus enzymatique de transméthylation.

Il faut souligner que les groupes méthyle de la choline sont labiles et qu'ils peuvent être prélevés par des accepteurs convenables. Ceci peut être le fait de la *glycocyanine*, qui, donnée aux rats peut produire un foie gras, en dépit de la quantité apparemment suffisante de choline dans la ration. Ces groupes méthyle sont *acceptés* par la glycocyanine qui se transforme en créatine. La synthèse de la glycocyanine se fait dans le rein ; sa méthylation dans le foie et les muscles.

Etudions maintenant l'influence d'autres substances vis-à-vis de la teneur du foie en lipides.

Vitamines du groupe B et foie gras.

Mc Henry avait le premier établi les rapports entre la thiamine et la choline dans le mécanisme des foies gras. Un régime pauvre en choline n'entraîne pas, chez l'animal, l'apparition de foie gras si la thiamine est en même temps absente du régime.

Aucune explication satisfaisante n'a été proposée sur l'action de cette vitamine dans l'infiltration graisseuse du foie lorsqu'un régime riche en graisses est donné, bien que la thiamine semble augmenter la formation d'hydrates de carbone à partir des graisses chez des animaux soumis à des régimes riches en hydrates de carbone, dépourvus de graisses.

L'action lipotrope de l'*inositol* fut démontrée par Gavin

et Mc Henry en 1940, et confirmée par la suite, par plusieurs chercheurs.

La biotine en excès provoque une surcharge graisseuse d'un type spécial par sa haute teneur en cholestérol et par sa résistance à l'action de la méthionine. Par contre cette infiltration graisseuse cède légèrement à l'introduction dans le régime d'inositol.

L'amide nicotinique augmente le contenu du foie en graisses. Cet effet est supprimé par l'adjonction de méthionine.

Hormones et foie gras.

En 1936, Dragstedt et ses collaborateurs ont rapporté que l'effet antistéatogène du pancréas cru n'est pas entièrement attribuable à son contenu en lécithine ou en choline. Ils isolèrent du pancréas un produit actif ; cette substance n'étant pas présente dans le suc pancréatique, ils émirent l'hypothèse de sa nature hormonale. Dragstedt lui donne le nom de « lipocaïc ». Sa nature chimique est inconnue, son caractère hormonal même est encore discuté par de nombreux auteurs. Mais en général on admet qu'il existe dans le pancréas un facteur qui prévient l'infiltration graisseuse du foie chez des chiens dépancréatés, maintenus en vie par l'insuline. Chaikoff et ses collaborateurs pensent qu'il existe, *dans la sécrétion externe* du pancréas un facteur distinct du lipocaïc nécessaire à la libération de la méthionine à partir des protides alimentaires. Ce facteur, administré per os, empêche l'infiltration graisseuse du foie.

D'autre part, *la vagotonine* qui serait, pour Santenoise, l'élément lipotrope du lipocaïc, présente, d'après Polonovski, une teneur élevée en méthionine.

Mais les travaux plus récents de Chaikoff ont abouti à la préparation d'extraits pancréatiques empêchant la dégénérescence graisseuse du foie à la dose quotidienne de quelques milligrammes, et ces extraits ne contiennent ni choline, ni méthionine. D'après Chaikoff, il est actuellement impossible de préciser la nature chimique de l'agent lipotrope du pancréas. Les effets d'autres hormones sur

l'infiltration graisseuse du foie ont été également étudiés.

Le foie augmente de volume et s'enrichit en graisse chez les souris, les rats et les cobayes qui reçoivent de l'hormone acétonémiante anté-hypophysaire (Best). La choline n'empêche pas cette action hypophysaire, mais accélère la mobilisation des graisses dans la phase de retour à l'état histologique normal. L'emploi de substances marquées à montré que cette hormone hypophysaire agit en augmentant la mobilisation des graisses des dépôts périphériques vers le foie. Ce dernier processus serait le plus habituellement en jeu dans l'observation des stéatoses sur des pièces d'autopsie humaine. La substance lipocaïque est sans effet sur ce dernier mécanisme.

Verzar et ses collaborateurs pensent que le lobe antérieur de l'hypophyse agit sur les lipides hépatiques par l'intermédiaire du cortex surrénal. Chez des rats intoxiqués par le tétrachlorure de carbone ou par le phosphore, l'hypophysectomie prévient l'infiltration graisseuse.

Celle-ci survient cependant dans les mêmes conditions expérimentales si on administre de *l'hormone cortico-surrénale*. Les travaux antérieurs de Verzar et Laszt semblent confirmer cette opinion : des rats adrénalectomisés et intoxiqués par du phosphore ne présentent pas de stéatose hépatique. Mais si on leur administre de l'extrait corticosurrénal, la stéatose apparaît. Leblond et ses collaborateurs, expérimentant sur des rats adrénalectomisés, maintenus en vie par administration de sel, ont remarqué l'inaptitude de ces rats à déposer dans la graisse neutre du foie les acides gras absorbés ; l'administration d'extrait de cortico-surrénale rétablit cette aptitude.

La participation des hormones sexuelles dans la production des foies gras ressort des travaux de Mac Bryde et collaborateurs. L'œstrone, le benzoate d'œstradiol, le diéthylstilboestérol produisent chez le chien une surcharge graisseuse et aqueuse du foie.

Avant de continuer la discussion sur le rôle du foie dans le métabolisme des acides gras, un bref rappel du métabolisme des phospholipides, particulièrement dans ses rapports avec la graisse hépatique, est indispensable.

Métabolisme des phospholipides — Rapports avec le dépôt de graisses dans le foie.

Nous avons déjà vu le rôle important des phospholipides dans l'absorption des acides gras. Les rapports des phospholipides avec les processus actifs de la mobilisation, du turnover, des acides gras était évident dans ces aspects du métabolisme des graisses. En fait, les phospholipides *apparaissent être intimement liés au métabolisme des acides gras.*

Un métabolisme actif des lipides, provoqué par des stimuli physiologiques, pathologiques ou expérimentaux, se traduit par des modifications rapides de la concentration en phospholipides des milieux liquides et des tissus. Bloor et ses collaborateurs ont contribué à la mise en valeur du rôle des phospholipides dans la distribution des acides gras comme source d'énergie aux différents tissus. Par exemple, les concentrations en phospholipides étaient par ordre décroissant dans les tissus suivants du lapin : cœur, muscles masticateurs, diaphragme et muscles du cou. Chez les lapins sauvages, le contenu phospholipidique des muscles locomoteurs était voisin des valeurs trouvées dans les groupes musculaires, respiratoire et circulatoire. Par contre, les lapins domestiques montrent un taux plus faible de phospholipides dans les muscles locomoteurs que dans les autres muscles.

Les muscles pectoraux du pigeon contiennent des quantités élevées de phospholipides. D'autres observations similaires de Bloor et de ses élèves ont montré la corrélation entre le taux des phospholipides d'un tissu et son activité métabolique.

Dans le cerveau, le cycle des acides gras paraît relativement faible. Mac Connel et Sinclair, utilisant l'acide élaïdique pour « marquer » la graisse déposée dans l'organisme, trouvent un apport relativement faible de cet acide dans les phospholipides du cerveau de jeunes rats. Ceci montrerait que la sélection des acides gras dans l'édification des phospholipides constitutifs des tissus est plus rigoureuse dans le cerveau que dans le foie ou les mus-

cles. Selon d'autres auteurs, ces faits pourraient s'expliquer, soit par un « turnover » relativement faible des acides gras dans le cerveau, soit par l'aptitude du tissu cérébral à synthétiser les acides gras selon ses besoins.

Le « turnover » des phospholipides dans les différentes parties du système nerveux central est maximum à la naissance.

Le métabolisme des phospholipides montre des rapports étroits avec le dépôt de graisses dans le foie.

Cependant, la découverte par Best et ses collaborateurs de l'action de la choline contre l'infiltration graisseuse du foie a été interprétée comme une preuve de la participation de la choline à la synthèse de la lécithine, dont elle est un composant. Cette hypothèse était basée sur le rôle, encore discuté, des phospholipides dans le métabolisme des acides gras. Cependant, on signalait que la quantité de phospholipides restait inchangée dans le foie, que cet organe soit gras ou normal, que la choline soit ou non administrée. Cet argument, qui s'oppose au rôle des phospholipides dans le métabolisme des acides gras dans le foie, n'aurait pu être réfuté si un procédé n'avait permis de mesurer le turnover des phospholipides hépatiques. Ceci est devenu possible par l'utilisation de phosphore radioactif comme substance marquée. Les résultats obtenus ont récemment été publiés.

Perlman et Chaikoff ont démontré que l'administration de choline accélérait nettement le turnover des phospholipides dans le foie, cette accélération étant fonction de la quantité de choline utilisée. Intéressante également, la découverte que le cholestérol administré pendant trente heures à des rats diminuait le turnover des phospholipides dans le foie, ce qui nous explique la production de foies gras par le cholestérol alimentaire.

L'administration de choline accélère également le turnover des phospholipides dans le plasma de chiens dans la période qui suit l'absorption, ce qui est une autre preuve de l'accélération du turnover des phospholipides dans le foie, provoquant alors l'élévation du taux d'entrée dans le sang.

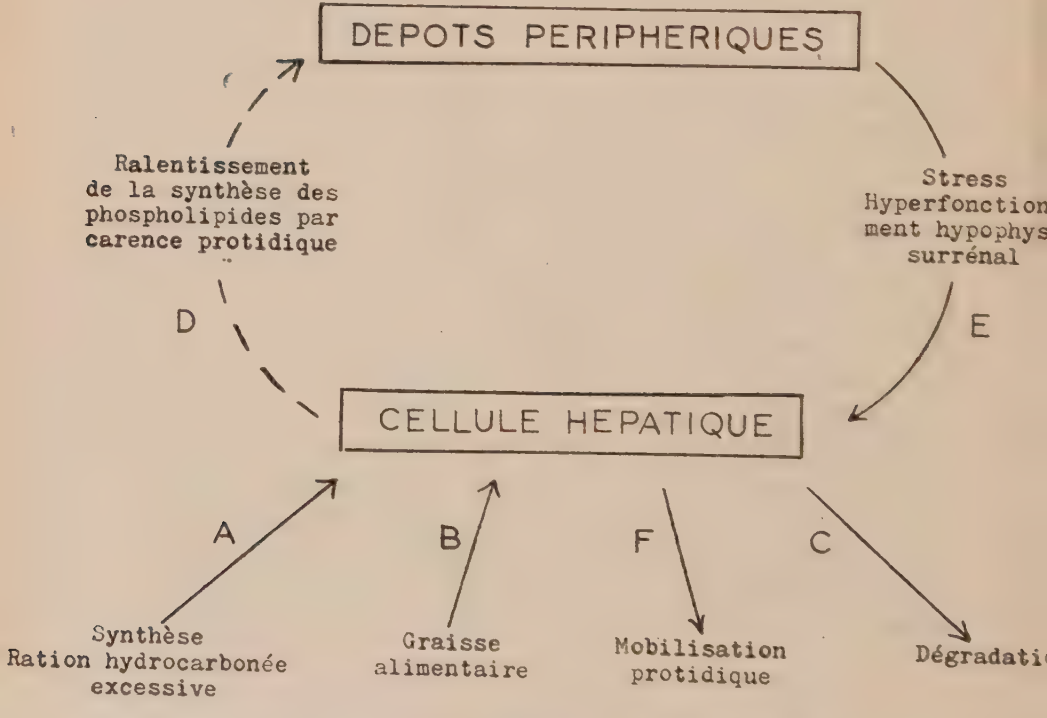
Stetten, administrant de la choline marquée à des rats démontre que la choline des phospholipides de l'organisme est rapidement remplacée par la choline ingérée, le foie se montrant l'organe le plus actif avec d'autres organes thoraciques et abdominaux ; confirmant les observations précédemment rapportées, le cerveau était beaucoup moins actif dans le turnover de la choline.

Il est donc démontré que la choline doit son activité lipotrope à son rôle dans la formation des phospholipides. La carence en choline limite également la synthèse des phospholipides dans d'autres organes, comme le rein, entraînant des lésions histologiques.

Ces recherches apportent également la preuve du rôle des phospholipides dans le transport des acides gras à partir du foie. *Il y a foie gras lorsque le mécanisme de transport des acides gras est perturbé.*

En résumé à la discussion sur les mécanismes du foie gras, *provoquent une surcharge graisseuse du foie :*

1° Des régimes riches en hydrates de carbone et thiamine (A),



(d'après A. WHITE, modifié)

2° Des régimes riches en graisses (B),
3° Les foies gras observés dans des autopsies banales résultent probablement d'une mobilisation excessive des acides gras des dépôts périphériques vers le foie (E) et d'un démasquage des graisses protoplasmiques par suite de la mobilisation des protéines hépatiques (F),
4° La carence en choline diminue la mobilisation des acides gras à partir du foie (D),
5° La cystine, qui augmente la graisse hépatique, peut agir en accélérant le processus (A),
6° Les extraits antéhypophysaires déterminent des foies gras en augmentant le processus de mobilisation des dépôts périphériques vers le foie (E),
7° Le déplacement des acides gras du foie par des réactions de dégradation (C).

Oxydation des acides gras.

L'oxydation des acides gras, leur dépôt comme graisse de réserve peuvent se faire dans tous les tissus, y compris le foie. Cependant la première phase du catabolisme des acides gras pour les besoins énergétiques des tissus, c'est-à-dire la formation de corps cétoniques, a lieu exclusivement dans le foie.

L'oxydation des acides gras est la conséquence de bêta-oxydations simultanées sur toute la chaîne de l'acide gras aboutissant à la formation de molécules à deux carbones comme intermédiaires. Ces derniers s'unissent alors en formant des cétones.

Le métabolisme des acides gras est étroitement lié au problème de la formation et de l'utilisation des corps cétoniques. La cétogénèse résultant de l'oxydation des acides gras a surtout lieu dans le foie, mais peut se faire également dans les reins et les muscles. Certains glucides et certains acides aminés peuvent également être la source des cétones. L'utilisation des corps cétoniques se fait au niveau de tous les tissus périphériques et fournit une importante source énergétique à l'organisme. Les processus de cétolyse sont indépendants de l'oxydation simultanée des hydrates de carbone. La cétogénèse est nettement

augmentée lorsque l'utilisation des glucides est perturbée, leur apport diminué.

Chacune de ces circonstances augmente la production de corps cétoniques et est une manifestation des demandes accrues de l'organisme sur les processus métaboliques intéressant les graisses. L'acétonémie et l'acétonurie qui peuvent en résulter sont une conséquence du fait que l'utilisation des cétones dans les tissus périphériques n'est pas suffisante pour contre-balancer la production accrue des cétones dans le foie.

Stadie a récemment étudié le problème du métabolisme des graisses dans le diabète sucré et ses rapports avec l'acétonurie. Il montre que l'hypothèse de l'oxydation simultanée obligatoire des corps cétoniques et des hydrates de carbone, basée sur des données cliniques, est une fausse interprétation de celles-ci. Selon Stadie, il n'y a pas de relation réelle entre les corps cétoniques utilisés et les « anticétones » oxydés. Cet auteur pose l'hypothèse suivante : « Jusqu'à un certain taux le métabolisme des « graisses est complet et il n'y a pas d'acétonurie. Au delà « de ce taux le métabolisme des graisses est incomplet et « une partie de la graisse catabolisée est excrétée sous « forme de corps cétoniques. »

ETIOLOGIE

Une tendance fréquente et discutable des auteurs qui ont étudié le Kwashiorkor a été de vouloir rattacher le syndrome à une cause unique, que la plupart des observateurs font intervenir à la période du sevrage : pour les uns avitaminose multiple, pour d'autres alimentation trop abondante en hydrates de carbone. La gastro-entérite, les lésions du pancréas on été invoqués. Encore, dans ce dernier facteur faut-il rester prudent et se garder de confondre cause et effet.

Le fait frappant, tel qu'il ressort de notre étude pathogénique et de l'étude de maladies apparentées, est qu'en Afrique se trouvent réunis de *multiples facteurs* amenant le Noir au « stade d'épuisement protidique » frappant plus particulièrement l'enfant à un âge où les métabolismes sont accélérés, où la croissance, l'acquisition d'une immunité ou d'une prémunition difficiles contre les nombreux agents pathogènes pullulant dans ces régions, requièrent un apport considérable de substances protidiques fournissant à l'organisme en proportion adéquate les différents acides aminés qui lui sont indispensables.

Bergeret avait bien montré l'insuffisance des facteurs étiologiques invoqués. La découverte de stéatoses massives chez des enfants nouveau-nés le conduisit à envisager un *facteur congénital* dans l'étiologie de Kwashiorkor.

Nous commencerons par cette étude d'éventuels facteurs congénitaux pour considérer ensuite les conditions

alimentaires auxquelles le nourrisson, puis le jeune enfant est soumis, enfin l'incidence d'événements pathologiques, infectieux et parasitaires en particulier.

I. — Facteurs congénitaux

Pendant la vie intra-utérine, le fœtus en étroite symbiose avec l'organisme maternel subit déjà le contre-coup de ses carences et de ses états morbides, qui déterminent ce que Barbier (17) appelait en 1914 le « coefficient vital » du produit de conception.

A) — *Hygiène de la femme enceinte sous les tropiques*

1° *L'alimentation maternelle :*

Au premier chef l'alimentation de la femme enceinte pose des problèmes complexes. Nous allons donc passer en revue quelques aspects des conditions alimentaires des indigènes en Afrique Noire, mis récemment en valeur à la Conférence de Dschang et dans le rapport de Brock et Autret au Comité mixte OAA/OMS. Nous ferons à ces études les plus larges emprunts.

Sureau, Gounelle et François (220) ont exposé au XIVe Congrès de l'Association des Gynécologues et Obstétriciens de Langue Française les résultats d'une enquête sur la ration protidique de la femme enceinte à Paris. Ces auteurs estiment que le régime de la future mère ne doit pas comporter moins de 50 gr. de protéines animales par jour. Nous sommes bien loin de ce chiffre en Afrique : dans les régions où sévit le Kwashiorkor, les disponibilités théoriques allouent à l'adulte une ration de 1,20 g. à 21,4 gr. L'alimentation de la femme enceinte n'est pas modifiée ou l'est tout au plus par un apport supplémentaire de féculents. Dans certaines collectivités même, elle se voit refuser les protéines animales.

Les céréales sont la base essentielle de l'alimentation des populations africaines. L'influence des saisons se fait sentir ici en faisant alterner des périodes de relative abondance et des périodes de disette. On peut dire que le gre-

nier à grain domine l'économie alimentaire de ces peuplades. « En juillet il n'y a souvent plus de céréales dans les greniers ; arachides et haricots sont mangés depuis longtemps, et le pain jusqu'en décembre, ne sera composé que de manioc.

« Pendant la saison sèche qui va des derniers jours de mai aux derniers de septembre, la nourriture d'appoint végétal — pousses vertes de diverses espèces, fruits, — se fait progressivement plus rare. Au contraire il y a un peu — très peu — de petit gibier et parfois de poisson. En septembre-octobre, aux grosses pluies, l'herbe repousse brusquement, les ruisseaux gonflent : plus de chasse, plus de pêche. Il n'y a ni baies, ni fruits, ni insectes. Il y a par contre des champignons dont on fait une certaine consommation en attendant les fourmis ailées qui sauveront la situation dans les derniers jours de novembre.

« De septembre à décembre, sans céréales, sans aliment d'appoint, le régime consiste en pain de manioc à satiété, sans autre assaisonnement qu'une poignée de feuilles de manioc ou des champignons, cuits à l'huile de palme et au piment. C'est à ce moment que le « Diboba » abonde. » (Pieraerts).

Dans la plupart des régions l'apport alimentaire est déséquilibré, essentiellement hydrocarboné, pauvre en protides. Selon les pays prédominent le maïs, le mil, le sorgho, le riz, l'orge, le blé ou le manioc. Patates douces, bananes plantain, ignames, haricots, fèves, arachides, quelques légumes verts et fruits de temps en temps viennent s'ajouter au régime qui ne comporte qu'exceptionnellement des aliments animaux : œufs, viandes, lait, poissons sont consommés en très faible quantité. C'est dire que la teneur en protéines, ou plus exactement en certains acides aminés indispensables, de tels régimes est nettement insuffisante.

Nous donnons dans le tableau suivant une indication des teneurs en protéines de certains aliments. Les chiffres sont empruntés à Florence et à Autret.

Aliments.	Albuminoïdes (%)
Bœuf maigre	20,7
Porc maigre	20,2
Lait de vache	3,2
Blé	11,7
Sorgho	10
Millet (moyenne)	9,8
Farine de maïs	9
Soja	37,8
Riz blanchi	6,1
Igname	2,4
Manioc (semoule et farine)	1,5
Patates douces	1,5
Bananes plantain	1,1
Taro	1,7

Mais en fait la valeur des protéines alimentaires est fonction de leur teneur en acides aminés indispensables.

2° *Le repos*, qui constitue une des règles élémentaires de l'hygiène de la femme enceinte, surtout dans les trois derniers mois de la grossesse, est généralement inconnu ; les travaux pénibles ne sont pas épargnés à la future mère : les travaux des champs sont souvent en Afrique l'apanage des femmes en dehors des soins du ménage.

3° *Par ailleurs* le problème obstétrical présente chez les Noires un certain nombre de caractéristiques. L'organisme féminin, troublé par les séquelles d'affections de l'enfance, par des parasitismes divers, se trouve dans un état d'équilibre instable. Au foie très déficient s'ajoutent un cœur faiblement myocardique, une hypoprotéinémie, une lymphocytose et une anémie hypochrome.

Sur ce terrain déficitaire, la grossesse évolue souvent de façon favorable ; souvent aussi elle se complique de gestose éclamptogène et d'anémie gravidique *parfois associée à une sicklémie*. L'incidence de la sicklémie dans

le déterminisme de la dysfonction hépatique est à établir.

L'interruption de la grossesse, avortement ou accouchement prématuré, est relativement fréquente.

B). — *Influence des états morbides de la mère sur l'enfant*

Il y a près de quarante ans, Barbier et Cleret (18) signalaient la fréquence de « l'atrophie des nourrissons » nés de parents tuberculeux ou alcooliques. L'examen histologique des pièces autopsiques de ces enfants mettait habituellement en évidence l'infiltration graisseuse massive et la sclérose du foie parmi d'autres altérations observées au niveau des autres organes. « Le foie n'est pas en effet le seul organe lésé. Le pancréas, l'intestin, le corps thyroïde, le thymus, les muscles, le poumon, etc..., sont le siège de désordres anatomiques. »

Si dans nos régions ces accidents sont devenus plus rares par suite des progrès de l'hygiène et d'une meilleure surveillance médicale, il est permis de penser qu'en Afrique les grandes endémies ont déjà marqué l'enfant avant sa naissance, pendant la longue période de la gestation.

A côté de cette action « indirecte » des endémies sur le produit de conception, rappelons que la mère peut transmettre au fœtus des germes, saprophytes pour elle, qui deviennent pathogènes pour l'enfant.

Chez le sujet sain, des bactériémies passagères ayant pour point de départ les muqueuses aéro-digestives ou génito-urinaires ont été mises en évidence. Plusieurs auteurs ont signalé le passage de germes typhiques et de colibacilles à travers le placenta, probablement au moment où les contractions utérines, déterminant des ruptures vasculaires, établissent une communication directe entre les circulations maternelle et fœtale.

L'enfant, le plus souvent, ne présente à la naissance aucun trouble. Ce n'est qu'après un laps de temps variable que l'infection latente prend une traduction clinique, ce qui s'explique par l'immunité passive conférée par les anticorps maternels, qui disparaîtra aux premiers mois de la vie.

II. — L'alimentation du nourrisson

L'alimentation des nourrissons présente par toute l'Afrique Noire une certaine uniformité. Les habitudes varient cependant quelque peu suivant les races, les tribus, les conditions économiques.

La durée de l'allaitement est variable. Parfois une nouvelle grossesse vient interrompre prématurément l'allaitement et ces « nourrissons déplacés » seront bien souvent et à bref délai des petits Kwashiorkor. Mais, en général l'enfant est nourri au sein maternel jusqu'à l'âge de deux ou trois ans. Nous venons de voir que déjà à la naissance il portait la rançon des carences et des maladies maternelles. L'influence néfaste de ces états continue à se faire sentir pendant l'allaitement. La composition du lait de femme noire se montre d'une richesse excessive en matières grasses ; Auffret et Tanguy ont montré sa pauvreté en vitamines A et C, en cystéïne et en méthionine. Mais cette valeur en méthionine doit être rapportée au taux protidique, encore à déterminer.

A partir du quatrième ou cinquième mois, le développement musculaire et osseux de l'enfant, l'appauvrissement de ses réserves minérales nécessitent un apport plus intense de protides, d'éléments minéraux et de vitamines.

Or, tandis que les besoins de l'enfant augmentent, la secrétion lactée diminue, en qualité et en quantité, ce qui explique le ralentissement considérable de la croissance après six mois. Bientôt le sein n'est plus guère qu'une tétine.

On sait la fréquence des troubles graves qui frappaient les nourrissons dans nos régions jusqu'à la fin du siècle dernier : le sevrage se faisait alors brusquement vers le dixième au douzième mois. Le passage progressif, s'étendant sur plusieurs mois, à une alimentation diversifiée par un régime de transition a grandement contribué à réduire les risques de la difficile période du sevrage.

L'enfant noir passe moins insensiblement que l'européen à une alimentation mixte par l'adjonction de fécu-

lents auxquels il n'est pour ainsi dire jamais ajouté de lait de vache.

Parfois, dès l'âge de trois mois, le plus souvent vers six mois, des bouillies de céréales, racines ou tubercules sont données au jeune enfant. Les aliments de transition spécialement préparés pour être adaptés au jeune organisme (maltage, etc...) sont totalement inconnus.

Les modalités de cette alimentation supplémentaire ont donné lieu à une description pittoresque de Brunon (41) : « ...si bonne nourrice que soit la mère, pour se conformer à l'usage ou sur le conseil des matrones, elle croira salutaire de gaver son petit ; comme chez nous on gave les poulardes et les oies. A cet effet, l'enfant est solidement maintenu, la tête en bas, entre les genoux d'un aide. D'une ferme pression des maxillaires, on le contraint à tenir la bouche béante. Et la mère alors, par la conque de ses paumes jointes d'entonner jusqu'à étouffement le bébé-martyr... bouillies de riz, de mil ou d'igname, couscous, acassa, eau polluée... »

Dans la province du Kasaï, au Congo Belge, où le manioc est l'aliment de base presque exclusif, Pieraerts assure que, dès l'âge de trois mois, l'enfant est gavé de « luku », pâte fermentée de manioc, en même temps que l'allaitement au sein se poursuit jusqu'à dix-huit mois ou deux ans.

Notons toutefois que le « gavage » du nourrisson ne se pratique pas dans toutes les régions où l'on observe la « maladie du foie gras », mais quelle que soit la nature de l'aliment de base, manioc, bananes plantain, maïs, ignames, patates douces, mil ou riz, ce sont toujours des aliments essentiellement glucidiques, pauvres en protéines. Certains aliments riches en protides, tel le soja, se comportent d'ailleurs comme s'ils en étaient pauvres. Ce qui compte, en effet, c'est la teneur en différents acides aminés. Le lait, les œufs, la viande, le poisson entrent rarement dans la nourriture de l'enfant. Fruits et légumes verts ne s'ajoutent au régime que de façon intermittente, suivant les saisons.

La carence en vitamines vient compliquer ce déséqui-

libre alimentaire. Il s'agit surtout de vitamines du groupe B : B 1, B 2, B 6, B 12, parfois des vitamines A et C.

Ces carences sont parfois si manifestes que certains auteurs font du Kwashiorkor une avitaminose : STANNUS (214) en particulier a insisté sur l'importance de l'aribo-flavinose.

La vitamine B 2 a en effet dans l'économie un rôle considérable. Son ester phosphorique uni à une protéine constitue le ferment jaune de Warburg ; elle entre également dans la composition de la diamino-acido-désaminase et de nombreux autres ferments.

III. — INCIDENCES PATHOLOGIQUES

Deux éléments tiennent ici un rôle de premier plan : l'âge et le terrain.

Récemment, VAGUE (250) a souligné la place du tissu lymphoïde en pathologie digestive.

Pendant la vie intra-utérine, le système lymphoïde n'a pas eu l'occasion de se développer ; il est à peine ébauché à la naissance. L'enfant naît avec une immunité passive conférée par les anticorps maternels, mais cette immunité est de courte durée, et, lorsqu'elle cessera dans les premiers mois de la vie, les différents agents d'agression, par un mécanisme encore mal connu, probablement diencéphalo-hypophysaire agissant par l'intermédiaire des surrénales vont provoquer l'hyperplasie du tissu lymphoïde. Les formations disséminées tout au long de la muqueuse digestive apparaissent occuper un volume plus considérable que celles de la rate et des ganglions.

Cause, conséquence ou simple coïncidence, ce tissu lymphoïde s'épanouit surtout en deux régions, le carrefour aéro-digestif et la région iléo-colique droite, localisations électives des accidents inflammatoires observées chez le nourrisson.

La lymphocytolyse entrant en jeu au fur et à mesure de la lymphocytogenèse, l'enfant réalise progressivement une immunité active. L'élaboration des gamma globulines

va nécessiter un apport accru de protéines hautement spécifiques.

La gastro-entérite du nourrisson noir est extrêmement fréquente. Les germes en cause sont des germes banaux de la flore intestinale, dépendant de la nature des aliments ingérés : avec l'alimentation hydrocarbonée, les agents saccharolytiques prédominent : entérocoques, baccillus bifidus, colibacilles, bacillus lactis aerogenes; les produits de fermentation irritent la muqueuse intestinale et accélèrent le transit. En Afrique comme en Europe, les gastro-entérites paraissent les causes les mieux établies des toxicoses. La maladie est-elle le résultat de l'action de microbes saprophytes devenus pathogènes, ou l'effet d'une variété d'échec d'adaptation de l'organisme ?

Otites, arachnoïdites cliniques ou latentes ont également été invoquées.

Le parasitisme intestinal vient encore aggraver la situation et la plupart des auteurs s'accordent à lui reconnaître un rôle dans l'apparition du syndrome de dénutrition. Ankylostomiase, ascaridiose, amibiase, schistosomiase, si largement répandues dans le monde intertropical, sont souvent notées dans les antécédents des « enfants atrophiques ».

Le paludisme, réalisant par des hémolyses répétées une véritable fuite protidique est un autre facteur étiologique fréquent.

Signalons enfin le rôle de tous les autres « facteurs d'agression non spécifiques » : agents toxiques, variations de température, etc...

En résumé, le Kwashiorkor est l'expression clinique d'une maladie métabolique. L'enfant qui naît avec le handicap des carences maternelles est allaité, puis sevré dans des conditions défectueuses. Le déséquilibre alimentaire aux dépens des protides, la fragilité d'un organisme dont les métabolismes sont accélérés le rend particulièrement réceptif aux maladies infectieuses et parasitaires qui le feront sombrer dans la toxicose ; cette catastrophe neurotoxique pouvant également être déclenchée par tous les

facteurs physiques, chimiques, allergiques susceptibles de provoquer la mise en jeu des réactions d'adaptation.

Retenons surtout que l'étiologie du Kwashiorkor reconnaît habituellement le concours de plusieurs facteurs ; que, si les causes sont nombreuses qui entraînent cet état de carence protidique, aucune d'elles ne paraît toujours suffisante.

THÉRAPEUTIQUE

Un fait semble définitivement acquis à la suite d'essais thérapeutiques nombreux et variés ; le Kwashiorkor reconnaît une étiologie et une pathogénie complexes ; une thérapeutique univoque ne peut à elle seule entraîner la guérison.

Vitamines, extraits secs de muqueuse gastrique, extraits hépatiques, hydrolysats de protéines, facteurs lipotropes sont généralement insuffisants lorsque la phase de toxicose est installée.

En fait, il faut :

1° *Lutter contre toute infection*, si banale qu'elle puisse paraître (TROWELL).

2° *Rétablir la masse sanguine et agir contre les œdèmes.* Le sérum humain concentré ou les transfusions de sang à doses élevées et répétées se montreront particulièrement efficaces. On utilisera la voie parentérale : sous-cutanée et intra-veineuse, ou, suivant la méthode préconisée à l'Hôpital des Enfants de Bordeaux, la perfusion osseuse par voie tibiale qui permet l'introduction en quantité suffisante de sérum (que l'on additionne de pénicilline pour éviter tout risque d'ostéomyélite).

3° Ce sérum apporte déjà à l'organisme des protéines précieuses. On pourra y associer l'administration de facteurs lipotropes (choline, méthionine) par voie orale ou par voie parentérale si l'intolérance digestive ne permet pas le premier mode d'administration. Cet apport paraît

même selon certains auteurs, plus actif sur l'évolution des maladies infectieuses concommitentes que les thérapeutiques anti-infectieuses classiques.

4° La *vitamine B 2,* dont la carence diminue l'activité enzymatique du foie, la *vitamine B 12,* indispensable au développement de la cellule gastro-jéjunale, à la myéline des nerfs et à la cellule hépatique trouvent ici leurs indications. La vitamine B 12 n'a pas encore été utilisée dans le traitement du Kwashiorkor. Mais nous savons son effet favorable sur des affections voisines (anémies macrocytaires, sprue, maladie cœliaque).

5° Dans tous les cas où il peut être supporté, *le lait* devra entrer dans l'alimentation. Aliment idéal du nourrisson, il lui apporte en proportion adéquate les divers éléments nécessaires à sa croissance, vitamines, facteurs lipotropes (caséine) et peut-être ce « facteur neuro-phylactique » dont parlent Levesque et Bastin.

6° *Il faut enfin agir sur les mécanismes endocriniens.* Mais le problème ici se montre délicat : nous avons montré au cours de notre étude pathogénique qu'un hyperfonctionnement hypophyso-surrénalien n'était pas douteux dans le Kwashiorkor. Peut-on espérer exercer une action thérapeutique en freinant l'hyperactivité du lobe antérieur de l'hypophyse par des irradiations ou l'emploi de *freinateurs hypophysaires de synthèse* dont l'étude est encore à ses débuts ? Ou, au contraire, faut-il utiliser *ACTH* ou *cortisone,* s'appuyant sur les résultats obtenus par Cannon dans sept cas d'épidermolyse bulleuse, s'appuyant également sur les travaux expérimentaux réalisés par Aterman chez le rat, travaux qui ont montré l'inhibition par la cortisone de la sclérose hépatique chez ces animaux intoxiqués par le tétrachlorure de carbone ?

Nous ne pouvons encore donner de réponse à cette question.

CONCLUSIONS

Le Kwashiorkor, syndrome de dénutrition infantile d'une très large distribution dans le monde intertropical où il est connu et décrit sous des noms variés, apparaît être essentiellement un syndrome de carence protidique.

Caractérisé cliniquement par un arrêt de croissance, des altérations de la peau, des phanères et des muqueuses et par la présence d'œdèmes, anatomiquement par un foie gras, une dislocation et une sclérose de l'appareil exocrine du pancréas, et des lésions de divers organes, encore peu étudiées : rein, thyroïde, surrénales, thymus, etc..., l'élément biologique constant et fondamental de ce syndrome est une hypoprotéinémie portant sur la fraction albumine du sérum.

Les causes qui mènent l'enfant à cet état de dénutrition sont variées et habituellement multiples :

1° Facteur congénital : influence des carences et des états morbides de la mère pendant la grossesse.

2° Apparition habituelle des premiers troubles à une période où les besoins du jeune organisme sont accrus par son développement, par l'acquisition d'une immunité ou d'une prémunition difficiles contre les nombreux agents pathogènes pullulant dans les régions tropicales.

3° Où, parallèlement, la qualité et la quantité du lait maternel diminuent sensiblement.

4° Où l'alimentation d'appoint — aliments de bases de l'adulte — apparaît gravement inadéquate.

5° L'incidence de maladies infectieuses et parasitaires : gastro-entérite, paludisme, ankylostomiase, schistosomiase, amibiase, ascaridiose paraît être un autre facteur important de cette carence protidique.

La fréquence d'apparition, sur ce terrain longuement préparé, de toxicose irréversible, confère au Kwashiorkor une mortalité élevée.

Les observations cliniques humaines et animales, les nombreuses expérimentations réalisées, surtout en Amérique, l'étude de maladies ou syndromes apparentés, les remarquables travaux de H. SELYE font ressortir :

1° que *l'infiltration graisseuse du foie*, lésion évidente et constante, ne représente en réalité qu'un élément de l'atteinte générale de l'organisme.

Les ponctions-biopsies du foie ont permis de montrer que cette infiltration graisseuse est le témoin banal de l'hypercorticosurrénalisme que déclenchent les divers agents d'agression, chimiques, physiques ou infectieux.

Les mécanismes de cette infiltration graisseuse de la cellule hépatique sont multiples :

- accélération de la mobilisation des graisses, des dépôts périphériques vers le foie, sous la dépendance hypophysosurrénale,
- ralentissement de la synthèse des phospholipides par la cellule hépatique entraînée par la carence protidique : les graisses ne peuvent alors poursuivre leur cycle;
- visualisation des graisses protoplasmiques, normalement masquées par leur union en cénapses avec des protéines, par l'utilisation de ces protéines,
- dépôt de graisse alimentaire — augmentation de la synthèse des graisses à partir des hydrates de carbone.

Le fait frappant est que l'infiltration graisseuse du foie, même massive, ne semble pas déterminer d'insuffisance hépatique : qu'elle est éminemment résersible à condition d'apport suffisant de substances « lipotropes », dans une ration alimentaire équilibrée.

2° que, dans le « syndrome d'adaptation » de l'organisme, il se produit une involution aiguë des acini pancréatiques pendant la « réaction d'alarme », le pancréas récupérant son aspect morphologique normal pendant la phase de « contre-shock ». Une telle involution temporaire avec restauration ultérieure conduit à penser que le pancréas contient des substances utiles, rapidement mobilisables, et qui jouent un rôle important dans les cas d'urgence.

3° que la répétition ou l'action prolongée d'agressions sur un organisme en croissance, aux métabolismes accélérés, aboutit à un état d'épuisement, à la nécrose et à la sclérose de ces deux organes essentiels à la fonction de nutrition : le foie et le pancréas, dont la cirrhose s'observe avec une fréquence particulière chez les enfants africains, et paraît devoir fournir la première explication rationnelle de l'extraordinaire prédominance du cancer primitif du foie au Continent Noir.

4° Dans la phase dysmétabolique latente, comme au stade d'épuisement de la maladie, dans les mécanismes d'infiltration graisseuse et de sclérose, le rôle essentiel appartient aux hormones cortico-surrénales dont la mise en jeu est déclenchée par un mécanisme hypothalamo-hypophysaire.

La conduite thérapeutique se dégage ainsi de notre étude :

— traiter les infections sous toutes leurs formes,

— fournir à l'enfant un apport protidique suffisant, soit par l'alimentation : lait, viandes, poissons, œufs, soit par administration parentérale de sérum humain, d'hydrolysats de protéines ou de facteurs « lipotropes ».

— l'importance, dans l'organisme, des vitamines B2 et B12, celle-ci indispensable à la cellule hépatique et à la cellule nerveuse, leur effet thérapeutique dans des affections voisines, les indiquent formellement ;

— il faut enfin agir sur les mécanismes endocriniens :

L'étude de freinateurs hypophysaires s'avère particulièrement intéressante.

Mais la lutte contre le Kwashiorkor est avant tout *prophylactique* : elle sera réalisée par la surveillance médicade de la femme enceinte, de la nourrice et du nourrisson; par l'extension de la lutte contre les grandes endémies tropicales, infectieuses et parasitaires. Elle reste surtout liée à la mise en valeur des régions intéressées, à l'amélioration des conditions alimentaires de l'indigène par le développement de la pêche et de l'élevage.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
L. CHELLE.

Lu et approuvé :
Le Président du Jury,
E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 5 juillet 1951
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. — Achar S. T. — 1950. — Brit. Med. J., *1*, 701.
2. — Alloiteau. — 1950. — Arch. Fr. Ped., *3*, 250.
3. — Altmann A. — 1947. — S. Afr. Med. J., *21*, 468.
4. — Altmann A. — 1948. — Clin. Proc., *7*, 32.
5. — Altmann A. et Murray J. F. — 1948. — S. Afr. J. Sci., *91*, 113.
6. — Aubertin E. — 1921/22. — Le foie et la tuberculose. Thèse Méd. Bordeaux.
7. — Aubry G., Boulard Cl., Portier A. et Massonat J. — 1950. — Algérie Méd., *7*, 349.
8. — Auffret Ch. et Tanguy F. — 1949. — Rapp. à la Conf. de Dschang (Cameroun).
9. — Auffret Ch. et Tanguy F. — 1949. — Bull. Méd. A. O. F., *1*, 73.
10. — Auffret Ch. et Tanguy F. — 1950. — Bull. Méd. A. O. F., *1*, 43.
11. — Bablet J. — 1947. — Rev. Colon. Méd. Chir., *147*, 174.
12. — Bablet J. — 1949. — Rev. Colon. Méd. Chir., *169*, 130.
13. — Bablet J. — 1950. — Rev. Colon. Méd. Chir., 15 juillet.
14. — Bablet J. et Normet L. — 1937. — Bull. Acad. Méd., *117*, 242.
15. — Baker B. L., Ingle D. J., Li C. H. et Evans H. M. — 1948. — Am. J. Anat., *82*, 75.
16. — Baquet. — 1950. — Maroc Méd., *297*, 240.
17. — Barbier. — 1914. — Arch. Méd. Enfants, *2*, 144.
18. — Barbier et Cleret. — 1914. — Arch. Méd. Enfants, *17*, 401.
19. — Baxter et Ashworth. — 1946. — Arch. Path., *41*, 476.
20. — Beeston A. W., Channon H. J. — 1936. — Biochem. J., *30*, 280.
21. — Bell D. — 1938. — E. Afr. Med. J., *14*, 317.
22. — Bergeret C. — 1948. — Bull. Méd. A. O. F., *2*, 257.
23. — » 1951. — Sem. Hôp. Paris, *47*, 2.036

24. — Benard H. et Gajdos A. — 1949. — Paris Méd., 17 déc., p. 576.
25. — Berman C. — 1940. — S. Afr. J. Med. Sci., *5*, 54.
26. — » 1941. — S. Afr. J. Med. Sci., *6*, 11 et 145.
27. — Bertrand G. — 1949/50. — La maladie acétonémique en France et en milieu tropical. Thèse Méd. Bordeaux.
28. — Bertrand-Fontaine, Cachera R., Fauvert R. et Nouffard. — 1947. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, *23-24-25*.
29. — Best C. H., Hershey J. M. et Hunstsman M. E. — 1932. — J. Physiol., *75*, 56.
30. — Best C. H., Ferguson G. C. et Hershey J. M. — 1933. — J. Physiol., *79*, 94.
31. — Best C. H. et Mc Jean. — 1935. — J. Physiol., *89*, 275.
32. — Best C. H. et Campbell J. — 1938. — J. Physiol., *92*, 91.
33. — Best C. H. — 1948. — Acta Med. Scand., *131*, 503.
34. — Beytout D. — 1948. — Sur un cas de sprue tropicale. Thèse Médecine, Bordeaux.
35. — Billiotet J. — 1951. — Orientation Médicale, *2*, 7.
36. — Blanc F. et Touzin R. — 1950. — Méd. Trop., *2*, 227.
37. — Bolanos D. — 1935. — El Salvador Medico, *13*, 65.
38. — Brocard. — 1937. — Physiopathologie de l'innervation hépatique. Thèse Médecine, Paris.
39. — Brock J. F. — 1945. — S. Afr. Med. J., *19*, 34.
40. — Brown et Trowell. — 1944. — Lancet, 812.
41. — Brunon. — 1934. — Rev. Colon. Méd. Chir., 102.
42. — Cachera R. — 1947. — Sem. Hôp., Paris, *41*, 2.649.
43. — Cachera R., Lamotte M. et S. Lamotte-Barrillon. — 1950. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, *7-8*, 276.
44. — Cachera R., Lamotte M. et S. Lamotte-Barrillon. — 1950. — Sem. Hôp., Paris, *66*, 3.497.
45. — Carman J. A. — 1935. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *28*, 665.
46. — Carvalho J., Pinto A. S., Schmidt M. M., Potsch M. et Costa N. — 1945. — J. Ped. Rio-de-Janeiro, *11*, 395.
47. — Carvalho J., Pinto A. S., Schmidt M. M., Potsch et Costa N. — 1946. — Med. Cir. Farm. Rio-de-Janeiro, *122*, 1.
48. — Carvalho J., Pinto A. S., Schmidt M. M., Potsch M. et Costa N. —1947. — Hospital, Rio-de-Janeiro, *32*, 307.
49. — Carvalho J., Pinto A. S., Schmidt M. M., Potsch M. et Costa N. — 1947. — J. Ped. Rio-de-Janeiro, *13*, 141.
50. — Cathala J. — 1950. — Presse Méd., *67*, 1.181.
51. — Carruthers L. B. — 1941. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *35*, 21.

52. — Castellanos A. — 1935. — Bol. Soc. Cubana Ped., *7*, 5.
53. — » — 1936. — Bol. Soc. Cubana Ped., *8*, 185.
54. — » — 1937. — Vida Neuva, *40*, 199.
55. — » — 1938. — Trop. Dis. Bull., *35*, 687.
56. — Cazal. — 1949. — Revue du foie, *1*.
57. — Cazal et Mirouze. — 1950. — Presse Méd., *61*, 1.077.
58. — Chaikoff I. L., Connor C. L. et Biskind G. R. — 1938. — Am. J. Path., *14*, 101.
59. — Chaikoff I. L., Eichorn K. B., Connor C. L., et Entenman C. — 1943. — Am. J. Path., *19*, 9.
60. — Chaikoff I. L., Entenman C. et Montgomery M. L. — 1945. — J. Biol. Chem., *160*, 387.
61. — Channon H. J., et Wilkinson H. — 1935. — Biochem. J., *29*, 350.
62. — Channon H. J., Manifold M. C. et Platt A. P. — 1938. — Biochem. J., *32*, 969.
63. — Channon H. J., Mills G. T. et Platt A. T. — 1943. — Biochem. J., *37*, 483.
64. — Chaptal J., Cazal P., Brunel D. et Jean R. — 1950. — Arch. Fr. Péd., *5*, 465.
65. — Chavarria A. P. et Rotter W. 1938. — Rev. Med. Lat. Amer., *23*, 1.027.
66. — Chen J. — 1942. — Am. J. Dis. Childh., *63*, 552.
67. — Clarke J. H. C. — 1944. — E. Afr. Med. J., *6*, 164.
68. — Clement J. — 1950. — Presse Méd. 30 mai.
69. — Cochoux I. — 1937. — Ann. Soc. Belge Méd. Trop.. *17*, 49.
70. — Connor C. L. — 1938. — Am. J. Path., *14*, 347.
71. — Corkill N. L. — 1950. — J. Trop. Med., *6*, 125.
72. — Corkill N. L. — 1950. — Ann. Trop. Med. Parasit., *3*, 212.
73. — Cornatzer et Caryer. — 1950. — J. Clin. Investig., *5*, 534 et 542.
74. — Craig. — 1904. — Am. J. Med. Sci., *2*, 145.
75. — Czerny et Keller. — 1925. — Des Kindes Enährung F. Denticke. Leipzig et Vienne.
76. — Davies J. N. P. — 1947. — E. Afr. Med. J., *24*, 289.
77. — » — 1948. — Lancet, *1*, 317.
78. — » — 1948. — Lancet, *2*, 474.
79. — » — 1948. — E. Afr. Med. J., *25*, 228.
80. — » — 1949. — Brit. Med. J., 24 sept., p. 676.
81. — Debre R. et Semelaigne G. — 1930. — Presse Méd., *38*, 1.742.
82. — Debre R., Semelaigne G., Nachmansohn et Gilbrin. — 1934. — Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, *1*, 1.023.
83. — Debre R. — 1950. — Marseille Méd., *408*, 365.
84. — Debrux J. — 1951. — Presse Méd., *31*, 627.
85. — Delay J. et Pichot P. — 1947. — Sem. Hôp. Paris, *28*.
6. — Delon J. — 1950. — Maroc Méd. 1.077.

87. — Denoix P. — 1949. — Sem. Hôp. Paris, *32*, 1.366.
88. — Deschiens R. et Poirier M., — 1950. — Bull. Soc. Path. Exot., *11-12*, 697.
89. — Desnues P. — 1950/51. — Etude histologique du foie au cours de l'amibiase intestinale. Thèse Méd., Bordeaux.
90. — Diczfalusy E. et Westman A. — 1950. — Lancet, *2*, 541.
91. — Doucet G. — 1946. — Rev. Trav. Sci. Méd. Congo Belge, *5*, 261.
92. — Dragstedt L. R., Van Prohaska J. et Harms H. P. — 1936. — Am. J. Physiol., *117*, 175.
93. — Dragstedt L. R. — 1940. — J. Am. Med. Ass., *114*, 29.
94. — Drumel G. — 1946. — Ann. Soc. Belge Méd. Trop., *4*, 329.
95. — Dubarry J. et Poursines Y. — 1942. — Marseille Méd., *15*.
96. — Dubarry J. et Moretti G. F. — 1946. — Biol. Méd., p. 239.
97. — Dubarry J. — 1950. — Méd. Trop., *23-24*, 1.262.
98. — Du Vigneaud V., Chandler J. P., Cohn M. et Brown G. B. 1940. — J. Biol. Chem., *134*, 787.
99. — Entenman C. et Chaikoff I. L. — 1941. — J. Biol. Chem., *138*, 477.
100. — Fabregoule. — 1950. — Algérie Méd., *3*, 119.
101. — Fiessinger. — 1931. — C. R. de la 1re Conf. Internat. de Path. géogr., Genève.
102. — Florence G. — 1950. — Précis de Chimie Biologique et Médicale, Maloine, édit., Paris.
103. — Foglia V. G. et Mazzocco P. — 1938. — C. R. Soc. Biol., *127*, 150.
104. — Frazer A. C. — 1940. — Physiol. Rev., *20*, 561.
105. — Frazer A. C., Schulman J. H. et Stewart H. C. — 1944/45. — J. Physiol., *103*, 306.
106. — Frazer A. C. — 1946. — Physiol. Rev., *26*, 103.
107. — » — 1946. — Nature. London, *157*, 414.
108. — Gage et Fish. — 1924/25. — Am. J. Nat., *34*, 1.
109. — Gelfand. — 1947. — Clin. Proc., *4*, 135.
110. — Gil. — 1934. — Rev. Méd. Yucatan, *17*, 467.
111. — Gil. — 1935. — Monogr. Merida, Yucatan.
112. — Gillan R. U. — 1934. — E. Afr. Med. J., *11*, 88.
113. — Gilbert et Gillman. — 1944. — Sciences, *99*, 398.
114. — Gillman J., Gilbert et Gillman T. — 1947. — S. Afr. J. Med. Sci., *12*, 99.
115. — Gillman J. et Gillman T. — 1944. — Nature, *154*, 210.
116. — » » — 1945. — Nature, *155*, 634.
117. — » » — 1945. — Arch. Path., *40*, 239.
118. — » » — 1945. — Arch. Inter. Med., *76*, 63.
119. — Gillman J. et Gillman T. — 1945. — J. A. M. A., *129*, 12.
120. — » » — 1946. — Lancet, *2*, 446 et 532.
121. — » » — 1947. — Nutr. Rev., *5*, 353.
122. — » » — 1948. — Lancet, *1*, 169.

123. — Giraud G., Cazal P., Latour H., Jean R. et Combier C. — 1951. — Sem. Hôp. Paris, *10*, 413.
124. — Goenz A. R. — 1935. — Cité par Chavarria et Rotter (65).
125. — Goldner. — 1938. — Am. J. Path., *14*, 237.
126. — Gomori. — 1936. — Am. J. Path., *12*, 655.
127. — Grall A. — 1944. — La pellagre infantile. Rapport à la D. S. S. de l'A. O. F.
128. — Grall A. — 1950. — Bull. Méd. A. O. F., *1*, 27.
129. — Grivaux. — 1950. — Sem. Hôp. Paris, *83*, 4.310.
130. — Gueniot. — 1949. — Sem. Hôp. Paris, *78*, 3.239.
131. — Hanafy M. — 1947. — J. Roy. Egypt. Med. Ass.
132. — Hare K. P. — 1947. — J. Trop. Med. Hyg., *50*, 63.
133. — Harkness J. — 1935. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *28*, 407.
134. — Hartz. — 1948. — Pancreatic atrophy in infants with fatty liver. Curaçao. N. W. I.
135. — Hennessey. — 1938. — E. Afr. Med., J., *15*, 329.
136. — Hernando-Ordonez. — 1946. — Ann. Soc. Biol., Bogota, *2*, 121.
137. — Himsworth et Glynn. — 1944. — Lancet, *1*, 457.
138. — Holmes E. G. et Trowell H. C. — 1948. — Lancet, *1*, 395.
139. — Hotz. — 1937. — Erg. Inn. Med. U. Kinderh.
140. — Hughes W. — 1946. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *39*, 437.
141. — Ibsister J. — 1948. — Med. J. Australia, *12*, 362.
142. — Jacques J. J. C. — 1947. — Ann. Soc. Belge Méd. Trop. *27*, 73.
143. — Janssen P. — 1948. — Ann. Soc. Belge Méd. Trop., *4*, 395.
144. — Kark S. L. — 1943. — S. Afr. J. Sci., *8*, 106.
145. — Kerandel J. — 1926. — Bull. Soc. Path. Exot., *19*, 302.
146. — Keys. — 1948. — J. A. M. A., *7*, 500.
147. — Kobernick F. D. et More R. H. — 1950. — Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., *74*, 602.
148. — Krumdieck. — 1947. — Rev. Hosp. Del Nino, *32-33*, 217.
149. — Lamotte-Barrillon S. — 1940. — Thèse Médecine, Paris.
150. — Laroche G. — 1948. — Bull. Acad. Nat. Méd., *132*, 87.
151. — Leathes J. B. et Raper H. S. — 1925. — The fats. Longuians-Creen Monograph Series, London. (Cité par White A.).
152. — Leguay F. — 1951. — Arch. Fses Péd., *1*, 93.
153. — Lehmann H. — 1949. — Lancet, *1*, 90.
154. — Lelong M., Joseph R., Le Van Tinh et Bouvattier. — 1950. — Arch. Fses Péd., *3*, 234.
155. — Levaditi C. et Vaisman A. — 1950. — Bull. Soc. Path. Exot., *11-12*, 693.
156. — Levesque J. et Bastin R. — Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pédiatrie t. 2., *4.042*, 1.

157. — Levesque J., Bastin R. et Lafourcade J. — 1949. — Sem. Hôp. Paris, *89*, 3.716.
158. — Levin L. — 1949. — Fed. Proc., *8*, 218.
159. — Lieurade M. — 1932. — Bull. Soc., Path. Exot., *1*, 46.
160. — Loeper M. et Mozziconacci. — 1941. — Gaz Hôp., *77-78*, 753.
161. — Loubatières A. — 1945. — Biol. Méd., p. 148.
162. — Lucksh et Sachs. — 1937. — Wirchews. Archiv., *299* ; 786 (cités par Dubarry et Moretti, 96).
163. — Marie J. — 1947. — Arch. Fses Péd., *4*, 389.
164. — Mauriac P. et Aubertin E. — 1929. — C. R. Soc. Biol., t. CI., p. 52.
165. — Mauriac P. — 1930. — Gaz. Hebd. Sci. Méd. Bordeaux, 9 juin.
166. — Mauriac P. — 1934. — Paris Médical, *52*, 525.
167. — Mauriac P. — 1942. — J. Méd. Bordeaux, *119*, 569.
168. — Mauriac P. — 1945. — Progrès Médical, *73*, 323.
169. — Massias Ch. — 1936. — Bull. Soc. Méd. Chir., Indochine, p. 31.
170. — Mac Enery E. T. — 1933. — J. Paediat., *2*, 475.
171. — Meneghello J., Espinoza J. et Coronel L. — 1949. — Am. J. Dis. Childh., *2*.
171*b*. — Meneghello J., Niemeyer H. et Espinoza J. — 1950. — Am. J. Dis. Childh., *6*, 889-910.
172. — Montgomery M. L., Entenman C., Chaikoff I. L. et Nelson C. — 1941. — J. Biol. Chem., *137*, 693.
173. — Montgomery M. L., Entenman C., Chaikoff I. L. et Nelson C. — 1947. — Am. J. Physiol., *148*, 239.
174. — Montpellier J., Manceaux A. et Catanel J. — Le Paludisme. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Maladies infectieuses t. 3.
175. — Mouquin M. — Le sang. Encyclop. Méd., Chirurg.
176. — Mouriquand G. — 1945. — Presse Méd., *33*, 441.
177. — Mukherjee S. K. — 1950. — Calcutta Med. J., *1*, 1.
178. — Nicholls L. — 1945. — Tropical Nutrition and Dietetics, p. 153, Bailliere, Tindall et Co, London.
179. — Normet L. — 1926. — Bull. Soc. Path. Exot., *19*, 207.
180. — » — 1937. — Bull. Soc. Sci. Hyg. Alim., Paris, *25*, 153.
181. — Normet L. — 1937. — Bull. Acad. Méd., *117*, 239.
182. — Olivier-Pascual. — 1951. — Press. Méd., *34*, 692 (résumé de l'article original).
183. — Olmer J., Dongier M. et Mlle Badier. — 1951. — Marseille Méd., *1*, 9.
184. — Palmer. — 1938. — Arch. Path., *3*, 327.
185. — Passmore R. — 1947. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *41*, 189.

186. — Pasteur Vallery-Radot, Milliez P., Laroche Cl. et Lhermitte F. — 1949. — Soc. Méd. Hôp. Paris, *13-14*, 616.
187. — Payne G. C. et Payne F. H. — 1927. — Am. J. Hyg., *7*, 73.
188. — Pieraerts G. — 1942. — Rec. Trav. Sci. Méd. Congo Belge, *1*, 104.
189. — Pieraerts G. — 1946. — Bull. Soc. Path. Exot., *39*, 226.
190. — Pieraerts G. — 1949. — C. R. Conférence de Dschang (Cameroun).
191. — Platt B. S. — 1945. — Brit. Med. Bull., *3*, 179.
192. — Procter R. A. W. — 1924. — Cité pat Waterlow (265).
193. — Prohaska J., Dragstedt L. R. et Harms H. P. — 1936. — Am. J. Physiol., *117*, 166.
194. — Raman T. K. — 1948. — Indian Physician, *7*, 141.
195. — Ramalingaswami. — 1948. — Indian Physician, *7*, 229.
196. — Raoult et Le Henand. — 1951. — Communication personnelle au Médecin Lt-Colonel P. Gallais.
197. — Ravina. — 1941. — Presse Méd., *9*, 165.
198. — Rezek. — 1938. — Ann. Anat. Path., *78*.
199. — Ribadeau-Dumas. — 1941. — Le Nourrisson (novembre).
200. — Rich A. R. — 1931. — J. Med. Ass. S. Afr., *5*, 596.
201. — Ross. — Cité par Waterlow (265).
202. — Russel B. A. S. — 1946. — Arch. Dis. Childh., *21*, 110.
203. — Schick et Wagner. — Cités par Dubarry et Moretti (96).
204. — Scott, Brown J. et Trowell H. C. — 1944. — Lancet, *2*, 812.
205. — Selby S. et Goldberg L. — 1946. — Brit. Med. J., *2*, 474.
206. — Selye H. — 1946. — Ann. Endocr., *5-6*, 289-401.
207. — Selye H. — 1950. — Brit. Med. J., *1*, 1.383.
208. — Sen et Seal. — 1945. — Indian Med. Gaz., *15*.
209. — Sharp N. A. D. — 1935. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *28*.
210. — Sinclair R. G. — 1929. — J. Biol. Chem., *82*, 117.
211. — Slobozians H. — 1951. — Arc. Fses Péd., 3, 265.
212. — Stannus. — 1934. — Arch. Dis. Childh., *9*, 15.
213. — » — 1935 — Lancet, *2*, 1.207.
214. — » — 1944. — Brit. Med. J., *2*, 103 et 140.
215. — Stones R. Y. — 1935. — E. Afr. Med., J., *11*, 28.
216. — Stransky E. — 1946. — Ann. Paediatr., *166*, 269.
217. — » — 1949. — Ars Medici, *39*, 103.
218. — » — 1950. — Brit. Med. J., *1*, 1.371.
219. — Stransky E. et Dauis-Lawas D. F. — 1950. — Ann. Paediatr., *174*, 226.
220. — Sureau M., Gounelle H. et François A. — 1950. — XIVe Congrès de l'Ass. des Gynéc. et Obstétr. de langue française.
221. — Suzman M. M. — 1942. — Clin. Proc., *1*, 205.
222. — Swarbreck A. — 1932. — Brit. Med. J., *2*, 213.

223. — Tayeau F. et Neuzil E. — 1949. — Les hypoprotéinémies. Rapport au XXVII[e] Congrès Français de Médecine, Genève.
224. — Trémollières. — 1950. — Presse Méd., *24*, 424.
225. — Trinquier et Pellissier. — 1948. — Conférence Africaine sur la Tsé-tsé et la Trypanosomiase. Brazzaville.
226. — Triolli G. — 1938. — Résumé des observations réunies au Kwango. Foréami, Bruxelles.
227. — Trolli G. — 1939. — Syndrome œdémateux, cutané et dyschromique. Foréami, Bruxelles.
228. — Trowell H. C. — 1937. — Arch. Dis. Childh., *12*, 193.
229. — » — 1940. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *33*.
230. — Trowell H. C. — 1940. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *34*.
231. — Trowell H. C — 1941. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *35*.
232. — Trowell H. C — 1942. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *36*.
233. — Trowell H. C. — 1942. — E. Afr. Med. J., *18*, 289.
234. — Trowell H. C. — 1943. — E. Afr. Med. J., *20*, 132.
235. — Trowell H. C. — 1943. — Trans. Roy., Soc. Trop. Med. Hyg., *37*.
236. — Trowell H. C. — 1943. — Lancet, *1*, 43.
237. — » — 1944. — Clin. Proc., *3*, 381.
238. — » — 1944. — Lancet, *2*, 812.
239. — » — 1945. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *39*.
240. — Trowell H. C. — 1945. — Arch. Dis. Childh., *20*, 120.
241. — » — 1946. — E. Afr. Med. J., *23*, 34.
242. — » — 1947. — S. Afr. J. Sci., *12*, 21.
243. — » — 1949. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *5*.
244. — Trowell H. C. — 1950. — Medical Annual. London.
245. — Trowell H. C. et Muawazi E. M. K. — 1945. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *39*, 229.
246. — Trowell H. C. et Muawazi E. M. K. — 1945. — Arch. Dis. Childh., *20*, 718.
247. — Tucker H. F. et Eckstein H. C. — 1937. — J. Biol. Chem., *121*, 479.
248. — Turquety R. — 1934. — J. Méd. Paris, *29*, 623.
249. — Ubico C. E. et Klee G. A. — 1938. — Mémoire V[e] Congrès Méd. Cent. Amer. San Salvador.
250. — Vague J. — 1950. — Marseille Méd., *7*, 313.
251. — » — 1950. — Communication personnelle.
252. — Van Daele G. — 1938. — Ann. Soc. Belge Méd. Trop., *12*.
253. — Van Daele G. — 1938. — Ann. Soc. Belge Méd. Trop., *18*, 653.

254. — Van Steenis. — 1950. — Docum. Neerl. Indon. Morb. Trop., *2*, 44.
255. — Veghelyi. — 1947. — Acta Pediatr., *36*, 483.
256. — » — 1948. — Lancet, *1*, 497.
257. — » — 1948. — Acta Pediatr., *36*, 128.
258. — » — 1950. — Am. J. Dis. Childh., *5*, 658.
259. — Verger. — 1950. — J. Méd. Bordeaux, *11*, 725.
260. — Verzar F., Mc Dougall E. V., — 1936. — Absorption from the intestine. Longmans. — Green et Cº, London.
261. — Vidal A. — 1939. — Vº Congrès Méd. Cent. Amer., Panama.
262. — Vila B. et Artola E. — 1936. — Bol. Soc. Cubana Pediatr., *8*, 185.
263. — Vint. — 1936. — E. Afr. Med. J., *13*, 332.
264. — Waterlow J. C. — 1947. — Proc. R. Soc. Med., *40*, 347.
265. — » — 1948. — Fatty liver disease in British West Indies. — M. R. C., Spec. Rep.
266. — Waterlow J. C. — 1948. — Trop. Dis., Bull., *45*, 637.
267. — » — 1950. — Lancet, *1*, 908.
268. — White A. — 1949. — Lipid Metabolism *In* Duncan G. G., Diseases of Metabolism. W. B. Saunders Cº, Philadelphie et Londres.
269. — Williams C. D. — 1931. — Gold Coast annual Report Med. Dept. Accra.
270. — Williams C. D. — 1933. — Arch. Dis. Childh., *8*, 423.
271. — » — 1935. — Lancet, *2*, 1.151.
272. — » — 1940. — Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., *34*, 85.
273. — Williams C. D. — 1946. — Proc. Nutr. Soc., *5*, 132.
274. — Youmans J. B. — 1932. — J. A. M. A., *99*, 883.
275. — Youmans J. B., Bell A., Donley D. et Frank H. — 1932. — Arch. Int. Med., *50*, 843.
276. — Youmans J. B., Bell A., Donley D. et Frank H. — 1933. — Arch. Int. Med., *51*, 45.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 11

ÉTUDE HISTORIQUE 16

ÉTUDE CLINIQUE 30

Kwashiorkor latent 30

Kwashiorkor patent 32

ÉVOLUTION 37

Formes graves 37

Formes légères ou latentes 39

Le problème du cancer primitif du foie 41

ANATOMIE PATHOLOGIQUE 43

PARENTES MORBIDES DU KWASHIORKOR 47

Maladie cœliaque 48

La sprue 49

Fibrose kystique du pancréas 52

LA STEATOSE HÉPATIQUE 53

— *Stéatoses nutritionnelles* 53

Syndrome de Pierre Mauriac 53

Hépatomégalies polycoriques 55

Maladie acétonémique 58

Foie alcoolique 59

Néphrose lipoïdique 62

— *Stéatoses parasitaires et infectieuses* 64

Paludisme 64

Amibiase 65

pages

Ankylostomiase 66
Schistosomiase 67
Tuberculose 67
Fièvre typhoïde 70

— *Stéatoses toxiques* 71

Pathogénie 72

— *Les protides dans l'organisme* 72
Les cénapses lipoprotéïdiques 73
Les réserves protidiques 75
Mécanismes d'utilisation 75
Les hypoprotéïnémies 77
L'épuisement protidique 79

— *Métabolisme des graisses* 81
Digestion et absorption 81
Le foie et le métabolisme des lipides 82
Stéatoses expérimentales 83
Les facteurs lipotropes 85
Vitamines B et foie gras 87
Hormones et foie gras 88
Métabolisme des phospholipides 90
Résumé 92

Étiologie 95
Facteurs congénitaux 96
L'alimentation du nourrisson 100
Incidences pathologiques 102

Thérapeutique 105

Conclusions 107

Bibliographie 113